

# **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina**



## **VALIDACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO SISTEMÁTICO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PORTADORES DE TRASPLANTE RENAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Silvana Emilse Fiorante**

Bajo la dirección del doctor  
Francisco López Medrano

**Madrid, 2008**

- **ISBN: 978-84-692-0149-7**



Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**Validación de una estrategia de detección y tratamiento  
sistemático de la bacteriuria asintomática en  
portadores de trasplante renal**

Tesis Doctoral

**Silvana Emilse Fiorante**

Director de Tesis: Dr. Francisco López Medrano

Codirector de Tesis: Profesor José María Aguado García

Madrid, 2008

***“Daría todo lo que sé, por la mitad de lo que ignoro”***

***R. Descartes***

***“La duda es uno de los nombres de la inteligencia /.../ todas las teorías son legítimas y ninguna tiene importancia. Lo que importa es lo que se hace con ellas”***

***Jorge Luis Borges***

***A papá, mamá y Gaby***

***A los Enfermos, auténticos protagonistas de la Medicina***

## **Agradecimientos.**

Las palabras de este apartado no requieren mayor elucidación. Sus lectores asistirán a la ejecución de sucesos comunes y a un proceso vital cuyo propósito no ignoran.

No narraré más que con el fin de agradecerles, el aprendizaje de la investigación, el perfeccionamiento en la práctica profesional, el crecimiento y enriquecimiento personal, social y cultural que me ha aportado la elaboración de este proyecto.

Simplemente les diré que lo más bonito que me ha dado, es el redescubrir diariamente el amor desde y hacia mis padres, hermano, amigos, maestros, compañeros y pacientes.

Nunca me parecerán suficientes las palabras, gestos, actitudes y acciones para con ellos, no sólo porque este trabajo ha sido en absoluto colectivo durante años, sino porque sin alguno de ellos no hubiese sido posible.

Como expresa Miguel de Cervantes Saavedra:

*“La pluma es la lengua del alma...”* y como es difícil encontrar las palabras adecuadas, haré propias las de personajes que admiro...

Benjamín Franklin expresó: *“...la felicidad humana generalmente no se logra con grandes golpes de suerte que pueden ocurrir pocas veces, sino con pequeñas cosas que ocurren todos los días...”* y los protagonistas de ellas en mi vida han sido ustedes.

*“...la libertad, Sancho, es uno de los más preciosos dones que a los hombres dieron los cielos; con ella no pueden igualarse los tesoros que encierran la tierra y el mar: por la libertad, así como por la honra, se puede y debe aventurar la vida...”* escribía Cervantes. Ustedes me han enseñado y acompañado a disfrutarla.

La libertad, en algunas ocasiones, se asemeja a un aeropuerto con desencantados momentos de despedidas y maravillosos encuentros, pero a pesar de las diferencias y las distancias no he estado sola, porque como decía Aristóteles:

*“... La amistad es un alma que habita en dos cuerpos; un corazón que habita en dos almas...”* Ustedes habitarán en mi alma por siempre y espero ser lo suficientemente digna como para persistir en la vuestra.

Mi padre decía que *“invertir en conocimientos produce siempre los mejores beneficios”*, nunca imaginé que tantos. Solía repetirme: *“más vale el buen hombre que las muchas riquezas...”* y ustedes para mí son ambas.

Aristóteles escribía: *“El ignorante afirma, el sabio duda y reflexiona, la inteligencia consiste no sólo en el conocimiento, sino también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica.”* Todos ustedes, discípulos suyos, me lo han recordado día a día, no sólo en el proceso de elaboración de la tesis sino en la vida.

He sido y soy feliz... con ustedes y por su presencia cercana, tangible o no. Porque como expresaba Albert Einstein *“Vivimos en el mundo cuando amamos y sólo una vida vivida para los demás merece la pena ser vivida.”* Ustedes tienen esta virtud.

Estas palabras son algunos de vuestros tantos atributos, expresarlos es una manera de agradecerles, porque lo que no está escrito no vale.

Mi agradecimiento no es atribuible a vuestros méritos, puesto que las relaciones humanas no son meritorias, sino a la incondicional ayuda que he recibido para realizar este trabajo que no es más que la expresión del amor que me dan cada día.

## **Gracias**

A mi papá, mamá, Gabriel y Ulises Delle Ville por el inmensurable amor, incondicional accionar e insuperable estimulación y apoyo. Por sus concesiones ilimitadas y por exceder sus límites de posibilidad de dar en pro de mi bienestar y felicidad.

A Luis Fiorante, Luis Sosa y Cata por su presencia y compañía constante, consejos, confidencias, apoyo afectivo y orientación espiritual. Por su incansable trabajo y soporte durante los momentos difíciles. Por caminar al lado de mis padres a lo largo de mi vida.

Al Dr. Amadeo Esposto y Mercedes, Natalia Azconzábal, Mirtita Barraza, Susana y José, Gustavo Pérez, Hernán Liggieri, Paula Lolo, Vanesa Rotmund, Gachy Colombo, Victoria Franco, Fran y Andrea Cuejo, Iván y Juliana Iezzi, Francesca Crotta, Giulio Vaiusso, Toni Camuñas, Ángel Márquez, Stephani Tosati, Danijela Babic, Favio Torossi, Cristina Soarensen, Cecilia Camerano, Mariel García, Javier Alamán, Manolo Lizasoain, Francisco y Carmen López Medrano, Carmen Díaz Pedroche, Antonio Lalueza y Joaquín Otero por ser los protagonistas de las pequeñas cosas que ocurren todos los días y permiten alcanzar la felicidad, por compartir y disfrutar en libertad nuestra amistad y por su infalible compañía en los mejores momentos y en el más triste de mi vida. Por animarme y estimularme constantemente, por su paciencia, por su esfuerzo en colaborar con la realización de este trabajo, pero sobre todas las cosas porque soy feliz con ustedes. También agradezco la magia con la que la distancia desaparece. Y a los que son médicos, la excelencia científica y humana, sus enseñanzas en medicina, la justicia como jefes, su estímulo constante, y porque personas como ustedes constituyen una inagotable fuente de crecimiento.

A Francisco Argañaras, Andrea González, y María Aragüez por el esfuerzo y trabajo en aportarme las herramientas necesarias para resolver y adaptarme a los cambios y superar dificultades serenidad y disfrutando el esfuerzo.



A mis compañeros y en especial a Rafael San Juan por los momentos compartidos y por el entusiasmo en el trabajo diario y la investigación clínica.

Al Dr. Agustín de la Cámara, Paloma, David, Julián del Servicio de Investigación y Epidemiología Clínica; al Dr. Joaquín R. Otero del Servicio de Microbiología; al Dr. José María Morales, Dr. Andrés Amado y Maribel del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre por compartir su práctica clínica y por el aporte de sus conocimientos de las áreas en las que trabajan.

Al Dr. José María Aguado García, por compartir su experiencia y entusiasmo en el trabajo diario y en la investigación clínica, por su calidad científica y su revisión crítica, por hacerme partícipe de su ingenio y equipo de trabajo y por su apoyo en la realización de este estudio.

A la Agencia Española de Cooperación Internacional por otorgarme los medios para la realización de este proyecto.

Gracias.

## 1. Índice.

1. Índice.	9
2. Introducción.	14
2.1 Generalidades del trasplante renal.	14
2.2 Situación de la donación y trasplante renal en España.	14
2.3 Anatomía quirúrgica del trasplante y su relación con la infección.	15
2.3.1 Técnicas quirúrgicas del trasplante renal.	15
2.3.2 Trasplante heterotópico.	15
2.3.3 Trasplante ortotópico.	16
2.3.4 Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal y su relación con la infección.	17
2.4 Inmunología del trasplante renal. Generalidades.	18
2.4.1 Sistema Inmune. Generalidades.	18
2.4.1.1 Sistema inmune y respuesta frente a la infección.	19
2.4.1.2 Sistema inmune y trasplante renal.	22
2.4.2 Mecanismo de rechazo del injerto.	22
2.4.3 Respuesta inmune frente a estructuras extrañas.	23
2.5 Tratamiento inmunosupresor. Generalidades.	26
2.5.1 Inmunosupresión primaria.	26
2.5.1.1 Tratamiento del rechazo agudo.	27
2.5.2 Fármacos inmunosupresores. Clasificación y características.	27
2.5.2.1 Protocolos de Inmunosupresión.	35
2.6 Supervivencia postrasplante.	36
2.7 Infecciones en receptores de trasplante renal. Generalidades.	36
2.7.1 Riesgo de infección en el receptor de trasplante renal.	37
2.7.2 Origen de las infecciones en individuos con trasplante de órgano sólido.	41
2.7.3 Cronología de las infecciones en el paciente con trasplante renal.	43
2.7.3.1 Infecciones que ocurren durante el primer mes postrasplante.	44

2.7.3.2 Infecciones del segundo al sexto mes posterior al trasplante.	45
2.7.3.3 Infecciones a partir de los seis meses postrasplante.	46
2.8 Infección del tracto urinario. Generalidades.	47
2.8.1 Etiología de la infección del tracto urinario.	50
2.8.2 Patogenia de la infección del tracto urinario.	51
2.8.3 Factores favorecedores para el desarrollo de infección urinaria.	53
2.8.3.1 Factores del microorganismo.	53
2.8.3.2 Factores del huésped.	55
2.8.3.3 Ambiente ecológico en el que se desarrolla la infección.	59
2.8.4 Formas clínicas de presentación de la infección urinaria.	59
2.8.5 Diagnóstico de la infección urinaria.	60
2.8.5.1 Examen diagnóstico complementario analítico.	60
2.8.5.2 Exámenes diagnósticos complementarios microbiológicos.	61
2.8.6 Clasificación de la infección del tracto urinario.	65
2.9 Infección urinaria en pacientes con trasplante renal.	66
2.9.1 Epidemiología de la infección del tracto urinario en el paciente con trasplante renal.	67
2.9.2 Factores de riesgo para el desarrollo de infección urinaria en receptores de trasplante renal.	68
2.9.3 Clasificación de la infección urinaria en individuos con trasplante renal.	69
2.9.4 Infección urinaria, rechazo, función y supervivencia del injerto renal y del paciente.	70
2.10 Bacteriuria asintomática.	71
2.10.1 Epidemiología de la bacteriuria asintomática.	71
2.10.2 Patogénesis de la bacteriuria asintomática.	73
2.10.3 Etiología y microorganismos frecuentes causantes de bacteriuria asintomática.	74
2.10.4 Diagnóstico de la bacteriuria asintomática.	74
2.10.4.1 Diagnóstico microbiológico de la bacteriuria asintomática.	75
2.11 Bacteriuria asintomática en trasplantados renales.	76
2.11.1 Bacteriuria asintomática y supervivencia del injerto.	77

2.11.2 Detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática.	77
2.11.3 Estudios previos sobre bacteriuria asintomática.	79
2.12 Recomendaciones para la detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en diferentes poblaciones según las guías más recientes para el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.	81
3. Justificación del estudio.	83
4. Hipótesis.	84
5. Objetivos.	85
6. Pacientes y métodos.	86
6.1 Reclutamiento de la cohorte.	86
6.2 Población de estudio.	90
6.3 Control de calidad de la información.	90
6.4 Procedimientos del estudio.	91
6.4.1 Pruebas y determinaciones analíticas.	91
6.4.1.1 Colocación de catéteres urinarios.	91
6.4.1.2 Profilaxis antibiótica.	92
6.4.1.3 Profilaxis, tratamiento anticipado o tratamiento antiviral.	92
6.4.1.4 Tratamiento Inmunosupresor.	92
6.4.1.5 Visitas y seguimiento.	94
6.4.1.6 Análisis y determinaciones de laboratorio solicitados en cada visita.	96
6.5 Definición de variables.	96
6.6 Consideraciones estadísticas.	100
6.6.1 Descripción de los datos.	100
6.6.2 Estudio de la función del injerto renal.	100
6.6.3 Estudio de factores de riesgo para desarrollar bacteriuria asintomática y pielonefritis.	101
6.7 Consideraciones éticas.	103
7. Resultados.	104
7.1 Características de la cohorte.	104
7.2 Estudio de la bacteriuria asintomática.	106

7.2.1 Frecuencia de bacteriuria asintomática y microorganismos causantes.	106
7.2.2 Características de la cohorte.	108
7.2.3 Bacteriuria asintomática y complicaciones. Análisis de frecuencias.	110
7.2.3.1 Asociación entre bacteriuria asintomática y pielonefritis.	111
7.2.3.2 Asociación entre bacteriuria asintomática y rechazo.	111
7.2.3.3 Influencia de la bacteriuria asintomática en la función del injerto renal a medio plazo.	113
7.2.3.4 Factores asociados al desarrollo de bacteriuria asintomática.	118
7.2.3.5 Aplicación de la estrategia de detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en la cohorte.	120
7.3 Estudio de la infección urinaria global (considerando conjuntamente infección urinaria sintomática y asintomática).	121
7.3.1 Frecuencia de infección urinaria y microorganismos causales. Análisis de episodios.	121
7.3.2 Influencia de la infección urinaria en la función del injerto a medio plazo	123
7.3.3 Estudio de los posibles factores de riesgo para el desarrollo de infección urinaria.	126
7.4 Estudio de la pielonefritis.	128
7.4.1 Distribución de episodios por pacientes.	128
7.4.2 Frecuencia de infección urinaria y microorganismos causantes. Análisis de episodios.	128
7.4.3 Influencia de la pielonefritis en la función del injerto a medio plazo.	129
7.4.4 Análisis de episodios de rechazo en pacientes con pielonefritis.	131
7.4.5 Factores asociados al desarrollo de pielonefritis.	132
7.4.6 Análisis de la aplicación de la estrategia de detección y tratamiento sistemático de bacteriuria asintomática en el grupo de pacientes que presentó pielonefritis.	134
7.5 Mortalidad en la cohorte y supervivencia del injerto.	137
8. Discusión.	138

8.1 Estudio de la bacteriuria asintomática.	138
8.1.1 Frecuencia de bacteriuria asintomática y microorganismos causantes.	138
8.1.2 Características de la cohorte.	140
8.1.3 Bacteriuria asintomática y complicaciones.	140
8.1.3.1 Bacteriuria asintomática y evolución de la función del injerto renal durante los tres primeros años postrasplante.	141
8.1.3.2 Factores asociados al desarrollo de bacteriuria asintomática.	143
8.2 Estudio de la infección del tracto urinario (considerando globalmente sintomática y asintomática).	144
8.2.1 Influencia de la infección del tracto urinario en la función del injerto a medio plazo.	144
8.2.2 Estudio de los factores asociados al desarrollo de infección del tracto urinario (sintomática y asintomática).	147
8.3 Estudio de la pielonefritis.	147
8.3.1 Influencia de la pielonefritis en la función del injerto a medio plazo.	149
8.3.2 Pielonefritis y rechazo.	151
8.3.3 Factores asociados al desarrollo de pielonefritis.	151
8.3.4 Detección y tratamiento de bacteriuria asintomática como estrategia para disminuir la incidencia de pielonefritis en trasplantados renales.	152
8.4 Limitaciones del estudio.	153
8.5 Estudios futuros.	155
9. Corolario.	156
10. Conclusiones.	158
11. Comunicaciones en relación con la tesis.	159
12. Bibliografía.	160

## **2. Introducción.**

### **2.1 Generalidades del trasplante renal.**

El trasplante renal (TxR) constituye actualmente la mejor opción terapéutica para la enfermedad renal terminal. Durante los últimos 20 años los avances en el conocimiento y desarrollo de la biología e inmunología del trasplante, de nuevos fármacos inmunosupresores y técnicas quirúrgicas han contribuido al notable incremento de la supervivencia en los receptores de TxR (1).

Cada año se realizan 15.000 trasplantes renales en EEUU, con una supervivencia a los 5 años igual o mayor al 80 % (2).

España es el país con la tasa de donación más elevada del mundo (3). A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de las infecciones, éstas continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el receptor de TxR (4).

La elevada prevalencia de la infección del tracto urinario (ITU), tanto sintomática como asintomática (5-7), y la escasa información actualizada sobre la evolución y las consecuencias de la última en la supervivencia del injerto, así como la morbilidad y mortalidad de los pacientes, hacen que la ITU en los individuos con TxR continúe siendo un importante desafío en el presente.

### **2.2 Situación de la donación y trasplante renal en España.**

España ocupa el primer lugar en el mundo en cuanto a donación de órganos por número de habitantes (8). En el año 2006 la tasa de donación fue de 33,8 donantes por millón de habitantes. Durante el mismo año se realizaron 2.157 trasplantes renales en España. A pesar de esto, la lista de espera es de 4.188 personas (3). En el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, durante el 2006, se han realizado 147 trasplantes renales.

## **2.3 Anatomía quirúrgica del trasplante y su relación con la infección.**

### **2.3.1 Técnicas quirúrgicas del trasplante renal.**

El TxR puede ser heterotópico u ortotópico (4).

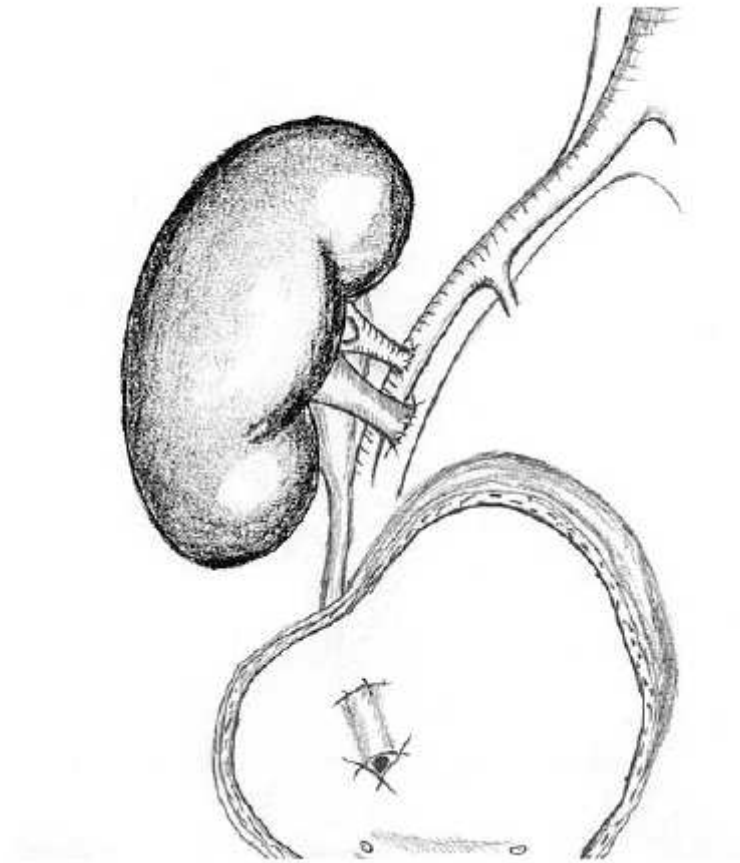
### **2.3.2 Trasplante heterotópico.**

Constituye la forma estándar de realización del TxR. Esta técnica es la más utilizada por ser la más sencilla (9, 10). El abordaje es ilioinguinal derecho y el injerto se aloja en la fosa ilíaca derecha de forma extraperitoneal (figura 1).

En esta técnica se anastomosa primero la vena renal con la vena ilíaca externa de forma término-lateral. La anastomosis arterial se realiza con la ilíaca común o la externa de forma término-lateral. Después del “descamplaje” venoso y arterial, se comprueba la existencia de sangrado para su corrección y finalmente se procede a la reconstrucción de la vía urinaria a través de una ureteroneocistostomía antirreflujo, de la que existen varias técnicas intra o extra vesicales. También puede utilizarse la uréter-ureterostomía o la anastomosis piel-piéllica (11).



**Figura 1.** Esquema de un TxR clásico heterotópico con anastomosis vascular a los vasos ilíacos externos y reimplantación del uréter según técnica de Leadbetter-Politano. Tomado de Gutiérrez del Pozo, R. et al (12).

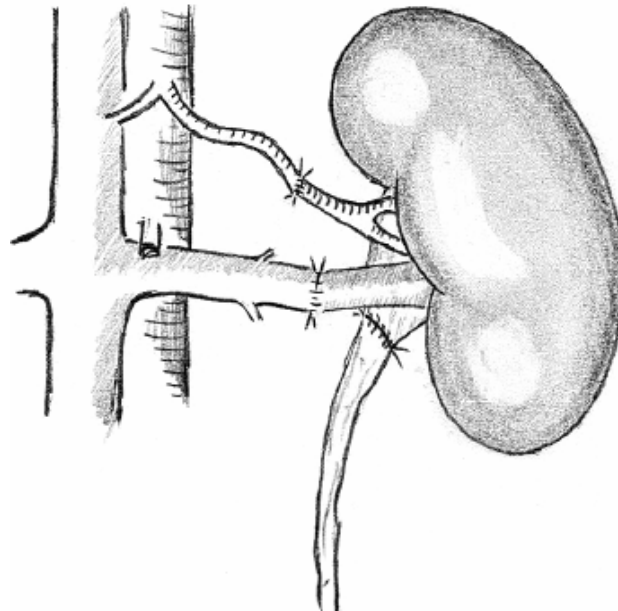


### **2.3.3 Trasplante ortotópico.**

Este tipo de trasplante se reserva para segundos trasplantes, situaciones en las que la fosa ilíaca derecha se utilizó previamente, la longitud del uréter no es suficiente o la arteriosclerosis pélvica es muy avanzada. El injerto se coloca en la fosa lumbar izquierda (figura 2).

El abordaje es la lumbotomía izquierda con nefrectomía y reconstrucción mediante anastomosis término-terminal entre venas renales y arteria renal del injerto y esplénica del receptor. La vía urinaria se reconstruye mediante pieloureostomía y se hace nefrostomía. Este tipo de trasplante tiene una eficacia similar al heterotópico.

**Figura 2.** TxR ortotópico en fosa ilíaca izquierda con anastomosis de la vena renal a la vena renal del receptor y la arteria a la arteria esplénica.  
Tomado de Gutiérrez del Pozo, R. et al (12).



#### 2.3.4 Complicaciones quirúrgicas del trasplante renal y su relación con la infección.

Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes después de un TxR se pueden agrupar en urológicas, vasculares, linfáticas, de la pared, etc. (13) (tabla 1). Algunas de éstas pueden favorecer el desarrollo de infecciones. Sin embargo, gracias a la mejoría de las técnicas utilizadas han disminuido de manera notable en los últimos diez años (4).

**Tabla 1.** Complicaciones quirúrgicas postrasplante.

<p><b>Complicaciones urológicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fugas urinarias</li> <li>▪ Obstrucción urinaria</li> </ul> <p><b>Complicaciones vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trombosis (venosas o arteriales)</li> <li>▪ Estenosis</li> <li>▪ Hemorragias</li> </ul> <p><b>Complicaciones linfáticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Linfocele</li> </ul>	<p><b>Complicaciones de la pared</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infecciones de la pared</li> </ul> <p><b>Otras complicaciones</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematoma perirrenal</li> <li>▪ Infecciones del tracto urinario</li> <li>▪ Epididimitis bacteriana aguda</li> <li>▪ Prostatitis bacteriana aguda</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 2.4. Inmunología del trasplante renal. Generalidades.

El sistema inmune está constituido por una amplia gama de moléculas y células distribuidas en todo el organismo. Se caracteriza por la capacidad de reconocimiento específico de antígenos y el desarrollo frente a ellos de una respuesta defensiva que los destruye o anula funcionalmente, según se trate de microorganismos, células tumorales o componentes moleculares. Su actividad funcional es dinámica e incluye una variabilidad temporal en los estados de actividad, anergia y/o apoptosis de sus células y en los niveles de producción, expresión o secreción de sus componentes moleculares.

Las alteraciones en la función o composición del sistema implican la pérdida de la homeostasis interna y favorecen el desarrollo de patología. Conocer el funcionamiento de este sistema es útil para comprender el desarrollo de infecciones, rechazos de órganos trasplantados, enfermedades autoinmunes, tumores, etc.

### 2.4.1 Sistema Inmune. Generalidades.

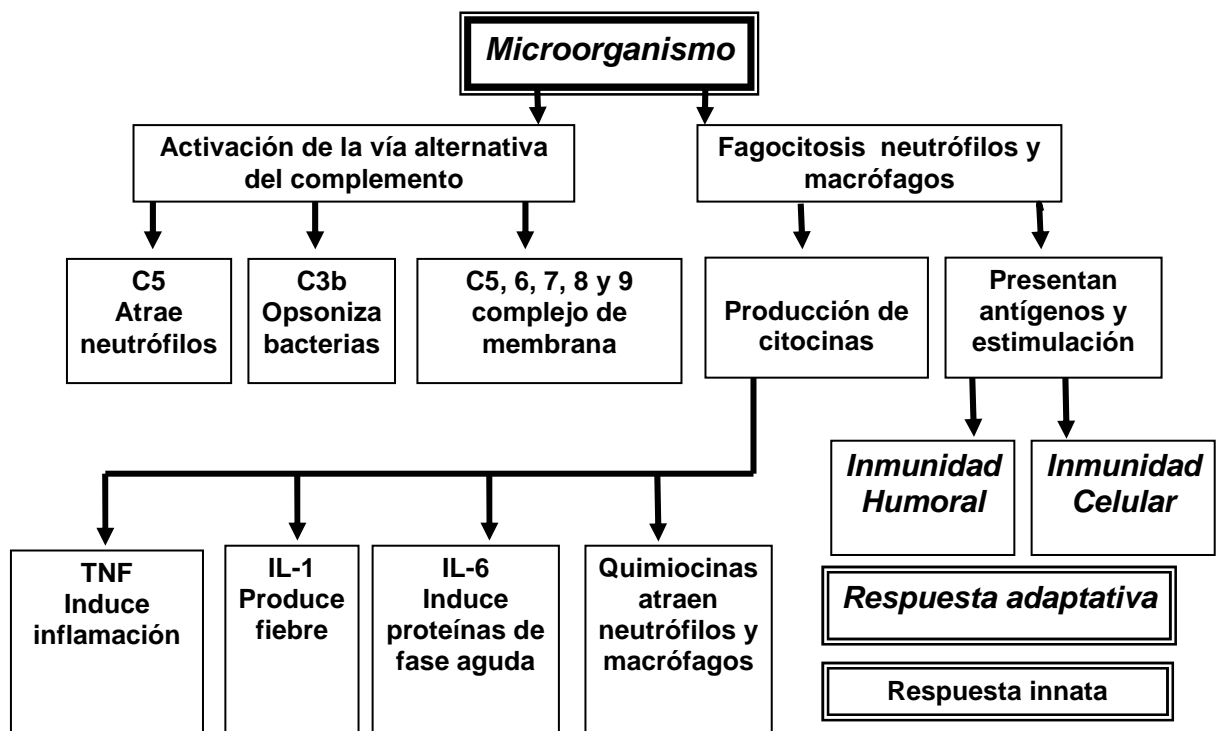
Clásicamente el sistema inmune se compone de dos partes funcionales diferentes: el **Sistema adaptativo** y la **Inmunidad innata** (14, 15). El primero tiene la capacidad de reconocer “todos” los antígenos existentes en la naturaleza y desencadenar una respuesta efectora defensiva frente a ellos. Está constituido por células presentadoras de antígeno, linfocitos B y T (16).

Las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células de Langerhans) tras reconocer los antígenos, estimulan a los linfocitos para la activación y proliferación celular.

Los procesos de selección y expansión clonal (producción de cantidad suficiente de células y de diferenciación a células efectoras) son necesarios para la generación de una respuesta inmune eficiente. Estos procesos suelen necesitar varios días, lo que permite a los microorganismos producir daño durante ese período inicial.

La inmunidad innata incluye péptidos antimicrobianos, fagocitos (*“natural Killer”*) y la vía alternativa del complemento. Este tipo de inmunidad es activada inmediatamente después de la infección y controla rápidamente la persistencia y crecimiento del patógeno infectante. La activación inmediata de la inmunidad innata es lo que permite contener la infección hasta que el componente adaptativo este preparado para actuar (17) (figura 3).

**Figura 3. Respuesta inmune a la infección**



TNF: Factor de necrosis tumoral.

C5, C3b, C6, 7, 8, y 9: componentes del sistema de complemento.

IL-1, IL-6: Interleuquina 1 y 6.

#### 2.4.1.1 Sistema inmune y respuesta frente a la infección.

La producción de una infección es el resultado de la interacción entre ambiente, huésped y microorganismo. Básicamente se establece cuando este último es capaz de superar los mecanismos del sistema inmune.

Los microorganismos del ambiente que nos rodea interaccionan continuamente con la primera línea defensiva: las superficies mucosas y epiteliales. Éstas actúan como barrera física frente a la infección y además producen sustancias químicas microbicidas o inhibidoras del crecimiento bacteriano como lisozima, enzimas, beta defensinas, sustancias que opsonizan, flora microbiana no patógena etc., dependiendo del epitelio o mucosa del que se trate.

Cuando los microorganismos logran evadir exitosamente esta primera línea establecen un foco infeccioso y se reproducen en los tejidos. Entonces son reconocidos por los macrófagos, que rápidamente son reforzados por el reclutamiento de neutrófilos hacia el foco infeccioso.

Las células fagocíticas tienen un papel principal en la inmunidad innata. Por un lado, reconocen, ingieren y destruyen muchos antígenos sin la intervención del sistema adaptativo. Por otro, producen y secretan citoquinas, quimioquinas y otros mediadores. Estos últimos desencadenan una respuesta inflamatoria y la estimulación de macrófagos y células dendríticas de los tejidos que inician la respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta está dirigida frente a antígenos específicos del microorganismo y, habitualmente, elimina la infección y protege al huésped de la reinfección por el mismo patógeno (16) (figura 3).

En el microambiente inflamatorio generado por la inmunidad innata, las células presentadoras de antígeno reciben señales de activación y presentan los determinantes antigénicos a los linfocitos T que se activan, proliferan y maduran (proceso de expansión clonal) convirtiéndose en células efectoras T antígeno específico, localizadas en los tejidos o que regresan a la circulación general.

La diferenciación de linfocitos T en los dos tipos mayores de células T efectoras es dependiente de distintas señales, presentes inclusive en la fase proliferativa inicial de activación de células T. Esta conversión de la célula T en una célula reguladora que segrega de forma preferente citoquinas de patrón celular (respuesta Th1) o humoral (respuesta Th2), tiene un impacto decisivo en

el tipo de respuesta inmune adaptativa, determinando si la misma será dominada por la activación de linfocitos T citotóxicos o por la producción de anticuerpos.

Las células T, en presencia de interleuquina (IL) IL-12 (producida por las células dendríticas y macrófagos) e interferón  $\gamma$  (producido por las células “*natural killer*” y células T CD-8+) tienden a diferenciarse en células Th1 activas, mientras en presencia de IL-4 e IL-6 tienden a diferenciarse en células Th2.

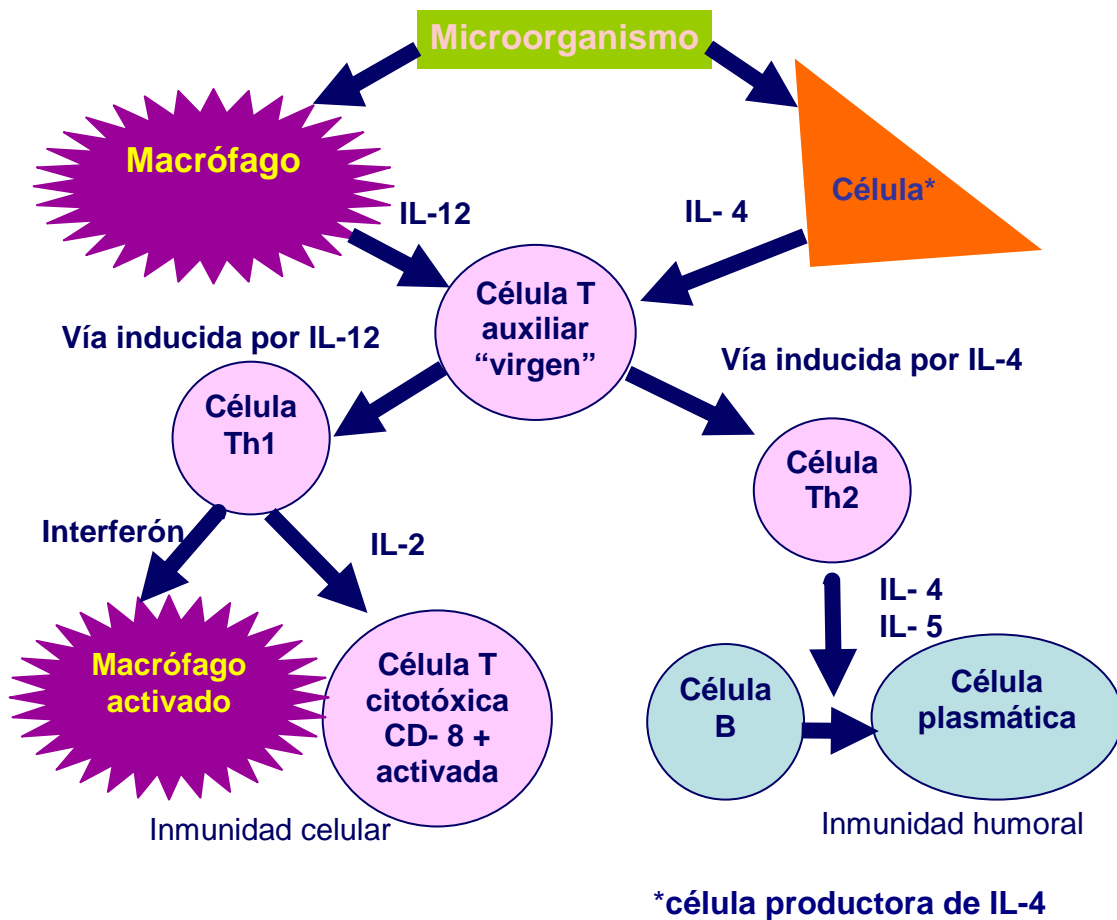
Los dos subgrupos de células Th1 y Th2 tienen funciones distintas. Las células Th1 principalmente activan macrófagos y generan linfocitos T citotóxicos y las células Th2 activan principalmente las células B.

Las respuestas del tipo Th1 están implicadas fundamentalmente en la defensa frente a virus, bacterias intracelulares y protozoos, y en la destrucción de células con características extrañas al organismo (células trasplantadas) antígenos tumorales o autoantígenos.

Las respuestas del tipo Th2 requieren de la interacción de las células T con las células B para que estas últimas se activen, proliferen, formen centros germinales y se diferencien a células plasmáticas productoras de anticuerpos específicos (figura 4).

Cuando el sistema inmune adaptativo controla la infección, sucede la muerte de la mayoría de las células efectoras mediante apoptosis y la generación de una población de células T y B memoria específica, fundamentales en la respuesta inmune adaptativa en sucesivos encuentros con el microorganismo.

**Figura 4.** Tipos de respuesta inmune.



#### 2.4.1.2 Sistema inmune y trasplante renal.

Los fracasos en los primeros trasplantes se debieron, en parte, al desconocimiento de la inmunología y a imperfecciones de las técnicas quirúrgicas. Los avances en el conocimiento y control de los mecanismos del sistema inmune que intervienen en el reconocimiento celular, diferenciación entre lo propio y lo extraño al organismo y la destrucción de estructuras reconocidas como extrañas permitieron los avances en el trasplante.

#### 2.4.2 Mecanismo de rechazo del injerto.

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) es una estructura antigénica capaz de identificar todas las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas. Tiene un elevado polimorfismo genético (elevado número de

combinaciones de las moléculas que lo constituyen) por lo que la posibilidad que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos es extremadamente baja (18).

Los genes que codifican las proteínas que componen este sistema se encuentran en el cromosoma 6. Estos genes codifican dos tipos de antígenos: los de clase I (locus A, B y C) y los de clase II (locus DR, DP y DQ).

Los antígenos de clase I se encuentran en todas las células nucleadas del organismo y los de clase II en las células presentadoras de antígeno, linfocitos B y macrófagos. Cada locus del HLA puede estar ocupado por varios alelos, por lo que la combinación aleatoria de ellos puede derivar en millones de fenotipos distintos.

#### **2.4.3 Respuesta inmune frente a estructuras extrañas.**

El contacto del receptor con el órgano del donante (excepto en el caso de gemelos HLA idénticos) activa el sistema inmune que reconoce a las células como extrañas y las destruye. Cuanto mayor disparidad inmunológica exista entre donante y receptor, tanto más intensa será la activación del sistema inmune.

La sensibilización previa del receptor (anticuerpos anti-HLA) contra el donante provoca la destrucción inmediata del injerto por mecanismos humorales en los que interviene el complemento.

El sistema inmune del receptor destruye el injerto en dos etapas: una primera de reconocimiento antigénico del injerto como extraño y una segunda en la que se activan los mecanismos de destrucción del injerto.

#### **Etapas inicial, de inducción o de reconocimiento.**

En esta etapa se produce el reconocimiento antigénico de las células del injerto como extrañas a través de dos señales. Las células presentadoras de



antígeno (células dendríticas, endoteliales y macrófagos) adquieren los antígenos por pinocitosis, los degradan y ensamblan junto a las moléculas HLA formando un complejo que exponen en la superficie celular para ser presentada a los linfocitos T.

La primera señal se produce por la presentación del antígeno al linfocito T mediante la unión entre la célula presentadora de antígeno y los linfocitos T a través de un receptor específico llamado "*T cell receptor*" o CD-3.

La segunda señal se produce cuando las células presentadoras de antígeno desencadenan una coestimulación del linfocito T, mediante la interacción de las moléculas CD-80 o B7.1 y CD-86 o B7.2 de su superficie, con la proteína CD-28 del linfocito T.

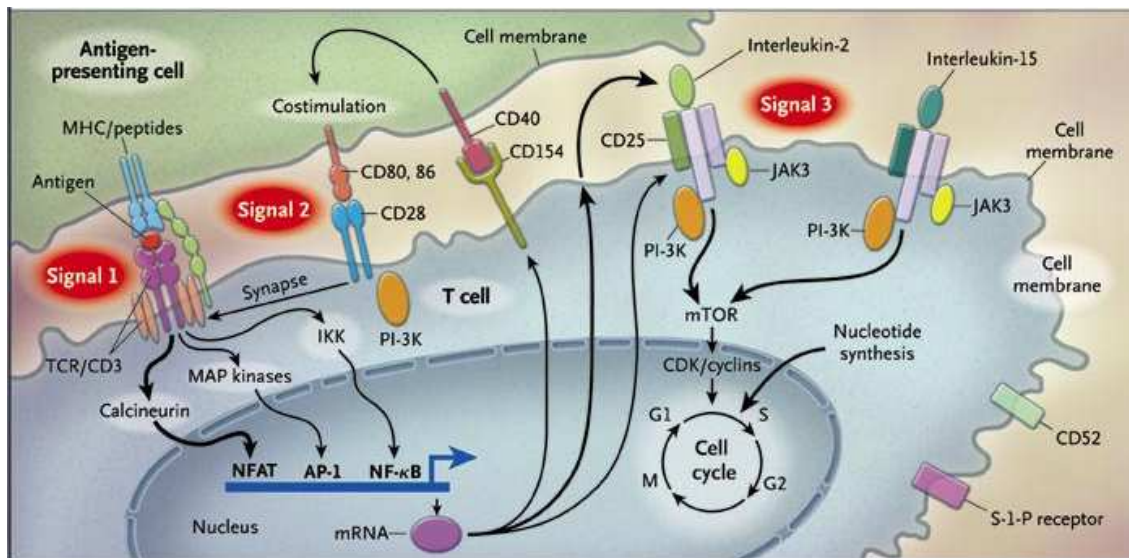
Sólo la simultaneidad de ambas señales activa en los linfocitos T los genes que codifican los factores de crecimiento (para los linfocitos) mediante tres vías de transducción:

- Calcio-calcineurina
- Proteinquinasa activada por mitógeno RAS
- Factor nuclear  $\kappa\beta$

Estas tres vías de transducción activan la transcripción y expresión de nuevas moléculas como IL-2, CD-154 y CD-25 entre otras, que determinarán a qué estadio evolucionarán los linfocitos T: activación y proliferación, anergia e incapacidad de respuesta frente a nuevos estímulos o autodestrucción del clon por apoptosis.

La IL-2 activa la tercera señal o vía mediada por el "receptor de rapamicina" que activa la proliferación de linfocitos para lo que es necesaria la síntesis de nucleótidos. La molécula CD-154 interacciona con el CD-40 de la célula presentadora de antígeno y este complejo produce coestimulación del CD-80 y CD-86 de la célula presentadora de antígeno (19) (figura 5).

**Figura 5.** Modelo de “tres señales” de producción del rechazo del órgano trasplantado. Tomado de Halloran PF et al (19).



### Etapas efectoras de destrucción del injerto.

La interacción de la célula presentadora de antígeno y la célula T induce en esta última una serie de eventos:

- Secreción de IL-2 e interferón γ
- Secreción de IL-4
- Expresión de receptor de IL-2

En presencia de estos eventos se produce la expansión clonal de linfocitos citotóxicos efectoras (respuesta Th1) encargados de infiltrar el injerto y destruirlo por citotoxicidad directa liberando perforinas que permeabilizan la membrana celular y activan mecanismos de apoptosis en las células diana.

Estos mecanismos efectoras celulares se presentan siempre y generalmente responden a la terapia inmunosupresora. Los mecanismos humorales (anticuerpos) respuesta Th2 sólo suceden en algunas ocasiones, (25% de los receptores) generalmente asociados a rechazo predominantemente vascular y no suele responder adecuadamente a la terapia inmunosupresora.

En el período inmediato al trasplante la respuesta inmune generada es tanto celular como humoral. De esta manera los linfocitos T activados infiltran el tejido del injerto y desencadenan una potente respuesta inflamatoria en la que participan también macrófagos, linfocitos B y células plasmáticas, deteriorando la función del injerto.

Con el paso del tiempo, disminuye la respuesta específica del receptor frente al injerto y con ello el riesgo de rechazo, produciéndose una adaptación receptor-órgano trasplantado. A este proceso adaptativo contribuyen factores como: la pérdida de las células dendríticas del injerto, la disminución de la respuesta aloinmune por las células T reguladoras, la menor reactividad a los antígenos del donante por parte de las células T del receptor (a pesar de la persistencia de los antígenos y los fármacos inmunosupresores).

Este proceso es conocido como “tolerancia adaptativa” y se caracteriza por la disminución de la activación de la tirosinquinasa, en la primera señal y en la respuesta de la IL-2 o tercera señal (figura 5).

## **2.5. Tratamiento inmunosupresor. Generalidades**

El propósito de la utilización de fármacos inmunosupresores es prevenir o controlar la respuesta inmune del receptor frente al injerto y lograr la máxima supervivencia del injerto y del paciente, con la mejor calidad de vida posible. Los inmunosupresores son utilizados con dos indicaciones diferentes: inmunosupresión primaria y tratamiento del rechazo agudo.

### **2.5.1 Inmunosupresión primaria.**

Este tipo de inmunosupresión tiene por finalidad prevenir el rechazo agudo y crónico. Dentro de esta indicación existen dos formas de terapia: la **terapia de inducción**, que se administra durante el período postrasplante inmediato y está dirigida a prevenir el rechazo agudo, y la **terapia de mantenimiento**, cuyo objetivo es prevenir el rechazo agudo tardío y el rechazo

crónico y es administrada durante todo el tiempo de funcionamiento del trasplante (20).

#### **2.5.1.1 Tratamiento del rechazo agudo.**

El tratamiento del rechazo agudo consiste en la administración de inmunosupresores potentes, durante un período breve de tiempo, con el objetivo de bloquear completa y temporalmente la respuesta inmune del receptor para detener la lesión inmunológica del injerto. La elección del tratamiento inmunosupresor debe ser individualizada para cada paciente (21).

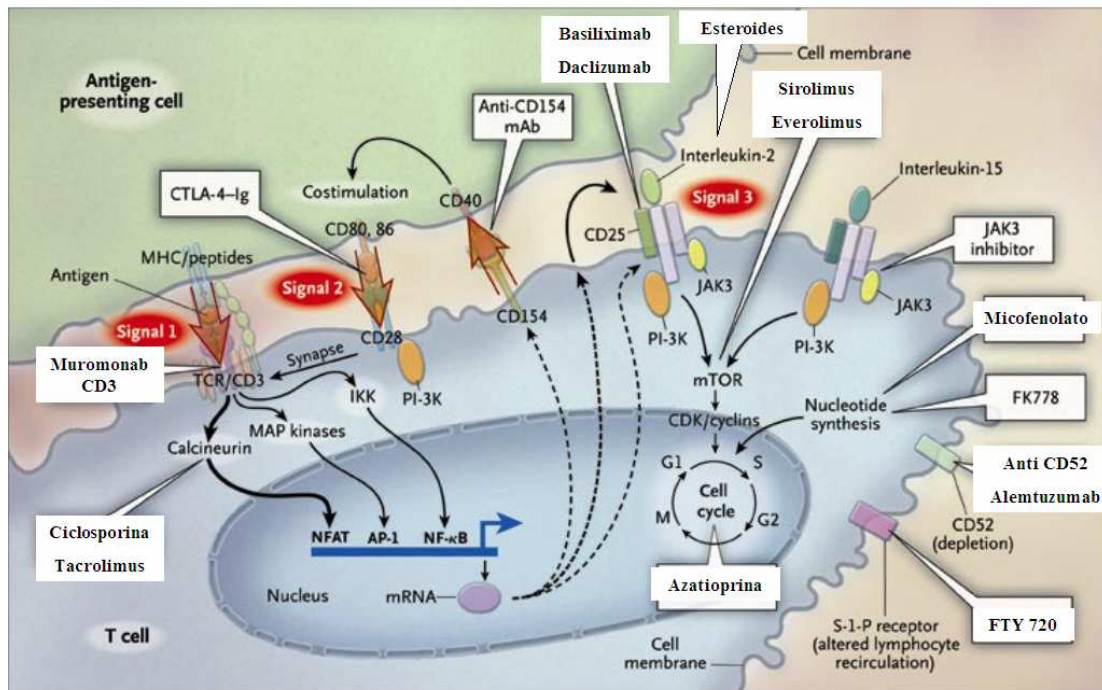
#### **2.5.2 Fármacos inmunosupresores. Clasificación y características.**

Los fármacos inmunosupresores se pueden clasificar según su mecanismo de acción en cinco grupos:

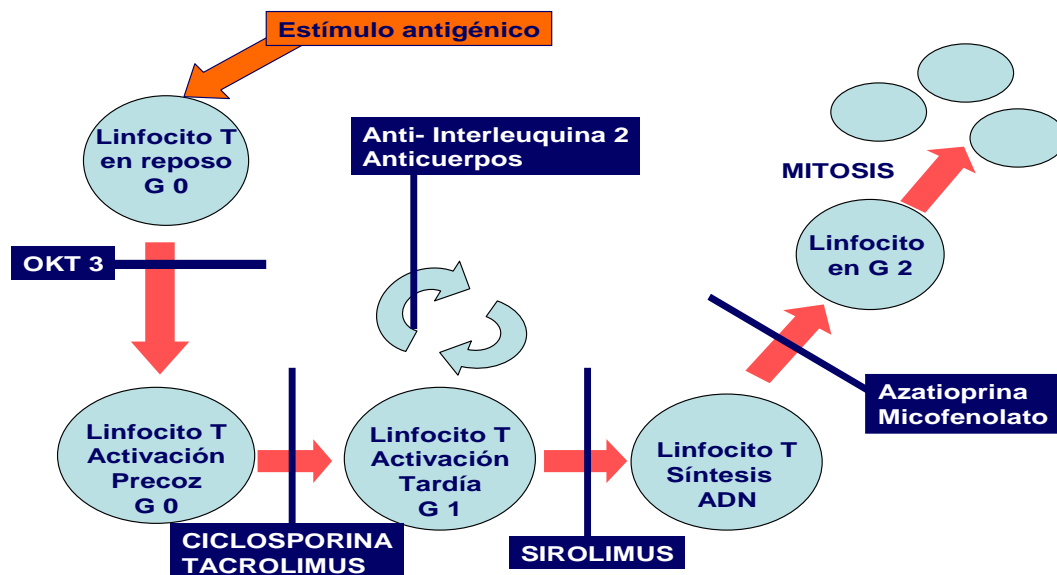
- Corticosteroides
- Xenobióticos: inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la enzima “*mammalian target of rapamycin*” (mTOR), (proteína receptora de rapamicina).
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos
- Anticuerpos antilinfocitarios mono y policlonales
- Nuevos fármacos en desarrollo

A continuación se resumen sus principales características. En las figuras 6 y 7 se indican sus sitios de acción, mecanismos y fase del ciclo celular en la que actúan.

**Figura 6.** Lugar de acción de los fármacos inmunosupresores. Tomado y modificado de Halloran, P.F. et al (19).



**Figura 7.** Lugar de acción, mecanismos y fase del ciclo celular en la que actúan los fármacos inmunosupresores.



## **Corticosteroides.**

El potente efecto antiinflamatorio de los esteroides se atribuye a su acción en las distintas estirpes celulares que intervienen en la respuesta inflamatoria (22). Actúan sobre macrófagos, monocitos, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos etc., bloqueando la liberación de citoquinas, proliferación y reclutamiento celular, síntesis de prostaglandinas, etc.

La acción inmunosupresora esencialmente se debe al bloqueo en la producción de IL-2 y el bloqueo de la activación celular antígeno dependiente, con lo que consiguen la supresión de la inmunidad celular mediada por linfocitos T. También inducen linfopenia periférica e inhiben la síntesis de anticuerpos. Esta potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora los hace de utilidad para la inmunosupresión primaria y el tratamiento del rechazo agudo.

Tienen muchos efectos secundarios, algunos potencialmente graves. El incremento de la susceptibilidad a las infecciones, obesidad, necrosis ósea avascular, hiperglucemia, hipertensión arterial, hirsutismo y fascie cushingoide pueden presentarse a corto plazo, mientras que la miopatía, osteoporosis, arteriosclerosis, cataratas, etc., son efectos secundarios a largo plazo (23).

## **Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.**

Ambos fármacos son antibióticos y actúan inhibiendo la activación de las células T CD-4+. Se unen a inmunofilinas citoplasmáticas formando complejos activos ciclosporina-ciclofilina y tacrolimus. Estos complejos se unen a la calcineurina e impiden su acceso al sitio activo de la fosfatasa o inhiben la interacción no enzimática entre el complejo y la subunidad de la calcineurina. De esta forma, inhiben la síntesis y liberación de citoquinas principalmente la IL-2 en los linfocitos T. Por este mecanismo inhiben la proliferación de linfocitos T citotóxicos.

El tacrolimus tiene una potencia in vitro entre 10 y 100 veces superior a la de la ciclosporina (23). La supervivencia del injerto y de los pacientes es

similar cuando se emplea tacrolimus y ciclosporina, sin embargo, cuando se emplea tacrolimus los pacientes presentan menos incidencia de rechazo agudo, rechazo agudo resistente a corticosteroides y rechazo crónico (22). Ambos fármacos son utilizados en la inmunosupresión primaria.

El tacrolimus es eficaz en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y en el refractario a otros tratamientos. La mayoría de los efectos adversos son dosis dependientes. Los principales son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, y diabetes mellitus (23).

### **Inhibidores de m TOR: sirolimus (rapamicina) y everolimus.**

Sirolimus es un macrólido que ejerce su actividad inmunosupresora mediante la inhibición de la señal específica para la IL-2. Inhibe la respuesta proliferativa a numerosos estímulos de los linfocitos T y B. Se une a la misma ciclofilina que el FK-506 o tacrolimus y el complejo inhibe la enzima mTOR “proteína receptora de rapamicina” que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento a través de dos vías: bloqueo de la traducción de ARN mensajero para la activación y proliferación celular, y bloqueo de la síntesis proteica a nivel ribosomal. El resultado es la detención del ciclo celular entre G1 y S de linfocitos T, B, y células mesenquimáticas.

Sirolimus es 27 veces más potente que tacrolimus. Se utilizan tanto en terapia de inducción como de mantenimiento. Sirolimus puede utilizarse en pacientes con toxicidad por inhibidores de la calcineurina.

Los principales beneficios son permitir pautas con reducción de dosis o eliminación de ciclosporina. Algunos ensayos han comunicado que la retirada de ciclosporina en pacientes que reciben sirolimus y corticoides mejora la función renal sin incrementar el riesgo de rechazo (24).

## **Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: azatioprina y mofetil-micofenolato.**

La azatioprina es un derivado 5-imidazólico de la 6-mercaptopurina, actúa de manera similar inhibiendo la síntesis de ADN y ARN y obstaculizando la actividad proliferativa de los clones de linfocitos T y B activados por la IL-2 y de todas las células en fase de crecimiento rápido. Este efecto no selectivo y la existencia actual de fármacos más potentes, selectivos y seguros ha hecho que su utilización en la actualidad esté prácticamente en desuso.

Micofenolato mofetil es un inhibidor reversible, selectivo y no competitivo de la enzima monofosfato deshidrogenasa cuyo papel es fundamental en la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos, de lo que depende específicamente la proliferación de linfocitos T y B. Se utiliza en terapia de inducción y mantenimiento. Ha demostrado eficacia en la prevención del rechazo agudo, agudo refractario e incluso crónico (25).

## **Anticuerpos antilinfocitarios mono y policlonales**

Este grupo de fármacos está constituido por un conjunto de productos biológicos con actividad frente a proteínas de superficie de la membrana linfocitaria que bloquean de forma transitoria e intensa la respuesta inmune. Se utilizan para la prevención del rechazo agudo en la terapia de inducción y en el tratamiento del rechazo corticorresistente.

### *Anticuerpo monoclonal anti CD-3 u OKT-3.-*

Este anticuerpo monoclonal de origen murino reacciona contra el complejo CD-3/ receptor de célula T (RCT) expresado en la membrana de los linfocitos T maduros y timocitos medulares. Su efecto es el bloqueo de la generación y funcionalidad de las células T maduras, que son lisadas y posteriormente retiradas de la sangre periférica por el sistema retículo endotelial. Su mecanismo de acción induce un síndrome de liberación de citocinas (IL-2, IL-6, TNF e interferón  $\gamma$ ), que estimulan la producción de



leucotrienos, prostaglandinas y endoperoxidasas. Este se manifiesta como fiebre, hipotensión, vasoespasmo coronario, aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y alteraciones de la musculatura lisa de bronquios y tubo digestivo.

Los signos y síntomas aparecen en la primera hora tras la administración de la primera o segunda dosis. Su uso se ha asociado a un incremento de las infecciones virales del grupo herpes durante su administración (26, 27) así como fúngicas y bacterianas. Estando aconsejada la utilización de pautas de profilaxis durante su administración, su empleo ha descendido en los últimos años, debido a sus efectos secundarios.

#### *Anti CD-25: Daclizumab y Basiliximab.-*

Son anticuerpos monoclonales de origen murino dirigidos contra la subunidad del receptor de la IL- 2 (CD-25) de los linfocitos T activados (ésta subunidad no se expresa en linfocitos en reposo).

Los anticuerpos actúan compitiendo con la IL-2 por la unión al receptor. Al impedir la unión de la IL-2 a su receptor suprimen selectivamente la acción de la misma sobre las células que han respondido al aloantígeno y previenen la expansión clonal de linfocitos T.

El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino formado por inmunoglobulina (Ig) G 2 que inhibe la unión de la IL-2 a su receptor y evita el ensamblaje de ambas cadenas.

El basiliximab es un anticuerpo quimérico del mismo origen formado por Ig G1 dirigida contra la cadena alfa del receptor de IL-2.

No producen depleción de linfocitos. Ambos anticuerpos han demostrado la reducción de incidencia de rechazo agudo celular comparado con los corticoides cuando se han empleado en pacientes con doble o triple pauta de inmunosupresión en TxR, hepático, cardíaco o de islotes pancreáticos.

En un estudio realizado con daclizumab en trasplante cardíaco, se observó aumento del número de muertes por infecciones cuando se administraba de manera conjunta con tratamientos citolíticos (28).

#### *Anti CD-20: Rituximab.-*

Este anticuerpo monoclonal actúa contra la molécula CD-20 de los linfocitos B y produce su destrucción, eliminando la mayoría de las células B y secundariamente la producción de células plasmáticas e Ig, con lo que consigue suprimir la inmunidad humoral básicamente. Se ha utilizado en algunas ocasiones para el tratamiento de rechazo mediado por anticuerpos.

#### *Anti CD-52: Alemtuzumab.-*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD-52 específico. Depleciona rápidamente los linfocitos que expresan CD-52 (linfocitos T más que B) a nivel central y periférico. Entre sus efectos secundarios se encuentran los relacionados con la infusión (primeras semanas), mielosupresión y el riesgo de infecciones oportunistas por linfopenia (CD-4 y CD-8), con recuperación lenta de los recuentos celulares (un año).

Estudios preliminares han demostrado que su empleo permite la reducción de los requerimientos de tratamientos de mantenimiento, sin aumento aparente en las complicaciones infecciosas o neoplásicas, en diferentes trasplantes de órgano sólido comparado con controles históricos (29, 30).

#### *Anticuerpos policlonales: Timoglobulina.-*

Existen distintos tipos que se diferencian entre sí, por el tipo de material utilizado (células tímicas o linfoblastos) y el animal utilizado para la inmunización. Se diferencian de los anticuerpos monoclonales en la heterogeneidad de antígenos contenidos (plaquetarios, eritrocitarios, etc.). Su mecanismo de acción incluye diferentes posibilidades:

- Depleción prolongada de células T mediante el bloqueo de CD-2, CD-3, CD-45, destrucción de linfocitos periféricos y de órganos linfoides.
- Estimulación de mecanismos inmunorreguladores que dan nueva dirección a la respuesta celular, transformando en tolerante a la célula T activada con capacidad alodestructiva.

Su potente acción inmunosupresora los hace útiles en la reducción de la frecuencia y gravedad del rechazo y el control del rechazo resistente a esteroides.

### **Fármacos en desarrollo.**

*Leflunamida (FK 778).*-

Fármaco en fase III. Derivado isoxasol que interfiere la síntesis de pirimidinas en linfocitos T y B activados (31).

*FTY-720.*-

Fármaco en fase III. Derivado semisintético de la miriocina. Actúa como agonista selectivo de los receptores de esfingosina-1 fosfato (proteína de los linfocitos T implicada en la migración en sangre periférica). Es un fármaco selectivo que induce linfopenia periférica por un fenómeno conocido como “homing” consistente en el secuestro de los linfocitos B y T en los nódulos linfáticos periféricos, por lo que no pueden migrar al órgano trasplantado. Actualmente se utiliza en ensayos clínicos en TxR (31, 32).

*15-Deoxispergulina.*-

Su mecanismo de acción es desconocido. Se sabe que suprime la acción de los macrófagos a través del bloqueo de la presentación de antígenos y que también inhibe la acción de los linfocitos B y T activados.

LEA 29Y (BMS-224818).-

Fármaco en fase III. Análogo de la molécula CTLA4 que bloquea la señal de coestimulación al inhibir la interacción del CD-28-B 27.

Como consecuencia de la acción conjunta y simultánea de los fármacos inmunosupresores, la susceptibilidad al desarrollo de infección se ve incrementada en los pacientes trasplantados con respecto a la población general (31, 33).

### **2.5.2.1 Protocolos de Inmunosupresión.**

La terapia inmunosupresora debe ser entendida como un proceso dinámico, adaptándolo a lo largo del tiempo a las características evolutivas del TxR e individualizada según las características de cada paciente. De manera práctica se puede dividir en:

**Tratamiento de inducción:** es el administrado durante el período de mayor riesgo de rechazo agudo y por lo tanto la inmunosupresión administrada es potente e intensa. Para ésto, la asociación de fármacos de distintos grupos es esencial (21). Se utilizan en general pautas de triple terapia que combinan esteroides, inhibidores de la calcineurina y micofenolato o sirolimus.

En situaciones de elevado riesgo inmunológico (hiperinmunizados o segundos trasplantes) o cuando es conveniente evitar la utilización de inhibidores de calcineurina, se utiliza la terapia cuádruple que asocia, a la pauta descrita, anticuerpos poli o monoclonales.

**Tratamiento de mantenimiento:** es la terapia administrada después de la inducción. Con el transcurso del tiempo disminuye el riesgo de rechazo agudo pero aparece el riesgo de rechazo crónico, morbi-mortalidad

cardiovascular y desarrollo de tumores. En esta etapa se disminuyen las dosis inmunosupresoras o incluso se suspenden algunos de los fármacos (20).

Los episodios de rechazo se tratan con esteroides a dosis elevadas o con anticuerpos mono o policlonales.

## **2.6. Supervivencia postrasplante.**

La supervivencia en los pacientes trasplantados se ha incrementado según ha avanzado el conocimiento de la inmunología, fármacos inmunosupresores, estrategias preventivas, etc.

En el TxR, la supervivencia del paciente al año y a los cinco años es de 95% y 81% respectivamente, cuando el riñón trasplantado es procedente de cadáver, y del 97% y 90 % cuando procede de donante vivo.

La supervivencia del injerto en el trasplante cadavérico es al año del 89% y a los cinco años del 61%, y en el trasplante de donante vivo 94% y 76% al año y a los cinco años respectivamente (34).

## **2.7. Infecciones en receptores de trasplante renal. Generalidades.**

Las infecciones continúan siendo la principal complicación y causa de muerte en los pacientes con trasplante de órgano sólido. El 75% de estos presentan al menos un episodio de infección en el primer año postrasplante (35).

El objetivo más importante en este grupo de pacientes es la prevención y el tratamiento efectivo de la infección, por lo que el conocimiento de la incidencia, prevalencia, factores de riesgo y consecuencias de las distintas

infecciones es fundamental para establecer pautas de profilaxis, reconocimiento temprano y tratamiento oportuno de las mismas.

### **2.7.1 Riesgo de infección en el receptor de trasplante renal.**

El receptor de TxR presenta el mismo riesgo de infección que la población general correspondiente a su edad y sexo y además las derivadas de las situaciones particulares a las que se expone. El riesgo de infección está determinado por la interacción de distintos factores (35) que podrían agruparse en:

- Factores dependientes de la exposición epidemiológica del receptor a patógenos potenciales
- Factores dependientes del huésped y estado de inmunosupresión
- Factores dependientes del trasplante y relacionados con la técnica quirúrgica y alteraciones anatómicas

La exposición a patógenos ambientales puede ocurrir en la comunidad (comunitaria) o en el hospital (nosocomial). La primera incluye exposición (incluso varias décadas antes) a patógenos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides stercoralis*, virus de hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en determinadas áreas geográficas micosis endémicas como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* y parasitosis como *Trypanosoma cruzi*, que pueden ponerse de manifiesto en tanto progresa la inmunosupresión.

La tuberculosis puede ser expresión de una reactivación o progresión de la infección primaria o de una nueva exposición. Generalmente se asocia a diseminación hematógena e infección metastásica (36).

Importante y frecuente es la exposición a virus respiratorios, Gripe, *Parainfluenza*, *Virus sincitial respiratorio* y *Adenovirus* (37-39) a patógenos bacterianos o fúngicos como *Salmonella*, *Corynebacterium*, *Listeria*, *Aspergillus*, *Nocardia* o *Cryptococcus* que se encuentran en el ambiente de jardines o construcciones.

*Strogylodes* puede permanecer durante años en el tubo digestivo y reactivarse por la inmunosupresión (36, 40) produciendo neumonía hemorrágica y sepsis asociada a bacilos gram negativos o meningitis con mortalidad superior al 50%, por eso es importante la serología previa al TxR y el tratamiento oportuno con ivermectina o tiabendazol.

De manera general los patógenos nosocomiales como *Staphylococcus aureus* metilín resistente, *Enterococcus* resistente a vancomicina, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida* se asocian a transmisión persona-persona, por las manos del personal sanitario, instrumentos de diagnóstico y tratamiento.

El estado de inmunosupresión está condicionado principalmente por el régimen inmunosupresor (tipo de fármaco, dosis, duración, etc.) pero también por la presencia de otros factores del receptor como: alteraciones metabólicas, malnutrición, uremia, infección con uno o más de los virus inmunomoduladores citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB), VHC, VHB y VIH, neutropenia, etc (40, 41). La tabla 2 resume los distintos factores condicionantes de inmunosupresión.

**Tabla 2.** Factores condicionantes del estado de inmunosupresión

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tipo de fármaco, dosis, duración</li><li>▪ Disrupción de la barrera cutáneo-mucosa</li><li>▪ Neutropenia</li><li>▪ Factores metabólicos (nutrición inadecuada, uremia, hiperglucemia, etc)</li><li>▪ Infecciones con uno o más virus (CMV, VEB, VHB, VHC, virus herpes simple (VHS)</li><li>▪ Edad superior a 60 años</li><li>▪ Trombocitopenia</li></ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Finalmente, entre los factores relacionados con el trasplante se debe considerar el tipo de órgano que se trasplanta (de donante vivo o cadavérico) y las complicaciones inherentes a la técnica quirúrgica y alteraciones anatómicas.

Generalmente estos factores se relacionan con la presencia de oclusión vascular con infarto del injerto, fugas ureterales y presencia de colecciones, además de las infecciones que ocurren en el período posoperatorio común a cualquier cirugía y las relacionadas con la utilización de catéteres, sondas, ventilación mecánica, etc. La tabla 3 resume los factores de riesgo de infección.



**Tabla 3.** Factores de riesgo de infección en individuos con TxR. Tomado y modificado de Aguado, J. M et al (35).

**Factores del Huésped:**

Enfermedad que condiciona el trasplante (Diabetes Mellitus)  
Antecedentes patológicos del paciente (insuficiencia renal, etc.)  
Edad  
Ausencia de inmunidad específica ante CMV, VHS, Virus Varicela Zoster (VVZ), VEB  
Infección latente por TBC, CMV, VVZ, VHB  
Colonización por bacterias y/u hongos  
Terapéuticas previas con antimicrobianos, corticoides y otros inmunosupresores

**Factores relacionados al trasplante y acto quirúrgico:**

Estado clínico del receptor al momento del trasplante: insuficiencia renal, malnutrición, ventilación mecánica  
Lesión del injerto, problemas quirúrgicos, isquemia arterial, alo reactividad  
Colonización del injerto por bacterias y/u hongos  
Infección latente por CMV, VVZ, VHB  
Tipo de trasplante  
Variables quirúrgicas: duración prolongada de la cirugía, técnica depurada, tipo de anastomosis  
Instrumentación postquirúrgica: duración de ventilación mecánica, catéteres vasculares  
Necesidad de reintervención  
Inmunosupresión: ciclosporina, azatioprina, corticoides, anticuerpos antilinfocíticos  
Rechazo de injerto  
Virus inmunomoduladores

**Factores del microorganismo**

Origen endógeno o exógeno  
Contaminación o infección latente del injerto  
Transfusión de hemoderivados contaminados

### 2.7.2 Origen de las infecciones en individuos con trasplante de órgano sólido.

En los pacientes trasplantados los microorganismos pueden tener distintos orígenes:

- Endógeno (el más frecuente)
- Exógeno por:
  - Contaminación o infección latente del injerto.
  - Transmisión de microorganismo a través de hemoderivados contaminados.

El *origen endógeno* lo constituye la flora propia del individuo, siendo ésta de dos tipos: la que coloniza piel y mucosas del tracto gastrointestinal, respiratorio y genitourinario (fuente más frecuente de infección nosocomial por bacilos gramnegativos, cocos gram positivos y *Candida* en el postrasplante inmediato) y la flora endógena proveniente de infecciones latentes del paciente producidas tras la exposición primaria a *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* o VHS.

El *origen exógeno* de los microorganismos puede deberse a diversos medios de transmisión, sea por la implantación de un injerto contaminado o infectado de forma latente, transfusión de hemoderivados contaminados, transmisión aérea (persona-persona o contaminación aérea), a través del personal sanitario (manos o equipamiento contaminado), procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasores con instrumentos contaminados, etc. En la tabla 4 se detallan los microorganismos causales de infección más frecuente en el paciente trasplantado y su origen más probable.

**Tabla 4.** Etiología de las infecciones en el receptor de trasplante de órgano sólido. Tomado y modificado de Aguado, J M et al(35).

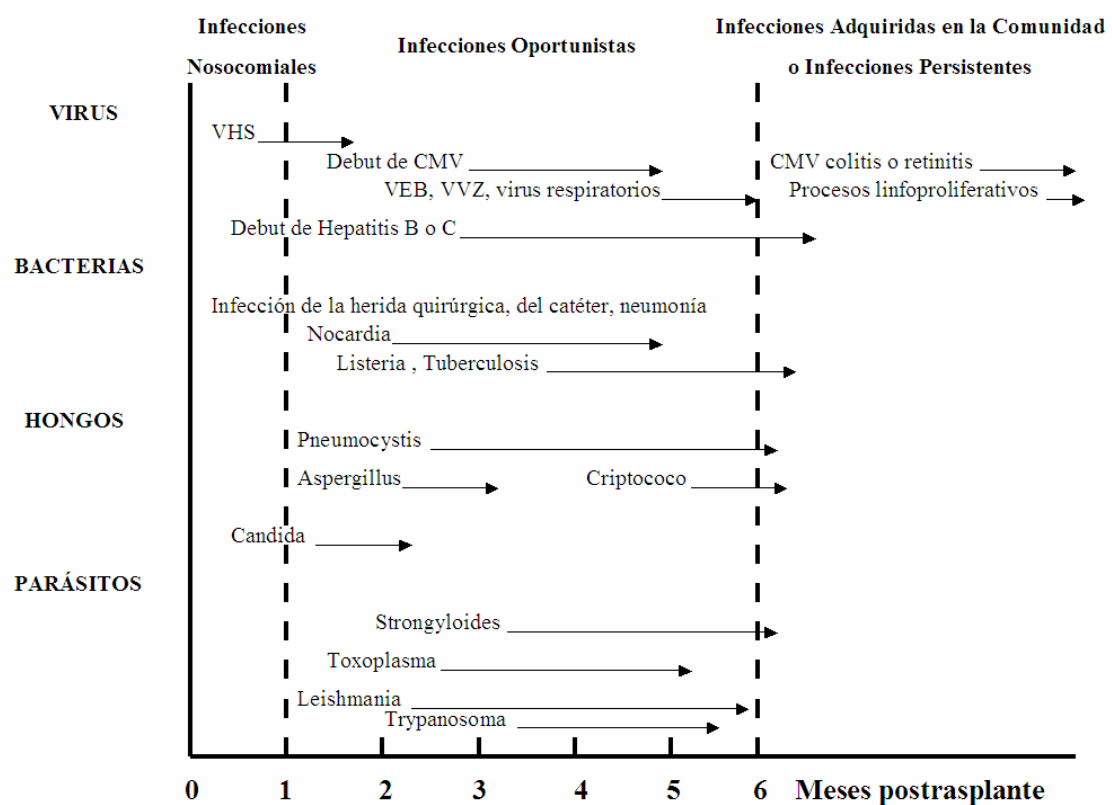
Bacterias	Fuente	Comentario
<i>Enterobacterias</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Acinetobacter spp</i> <i>Serratia spp</i>	Endógena y exógena	Causa más frecuente de infección bacteriana en el postrasplante inmediato Infecciones relacionadas al acto quirúrgico
<i>Staphylococcus spp</i> <i>Enterococcus spp</i> <i>Streptococcus spp</i>	Endógena y exógena	Infecciones nosocomiales. Infecciones asociadas a catéteres
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Listeria monocitogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Leishmania spp</i>	Exógena	Relacionados con la inmunosupresión celular
Hongos		
<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> Micosis endémicas	Endógena Exógena por exposición a aire contaminado  Exógena por exposición en área endémica	<i>Candida</i> es la más frecuente en relación con el acto quirúrgico
Virus		
Herpes : VHS 1 y 2, CMV, VVZ, VEB Virus respiratorios: virus de la Gripe, parainfluenza, adenovirus, Virus sincitial respiratorio (VSR) VHB, VHC, VIH, Virus BK, Papilomavirus humano (HPV)	Endógena o exógena	A través del injerto infectado o por reactivación endógena o transfusiones contaminadas Vía aérea-contacto persona-persona
Parásitos		
<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>	Endógena o exógena	

### 2.7.3 Cronología de las infecciones en el paciente con trasplante renal.

Las diferentes infecciones que se producen en el período postrasplante varían de acuerdo con el momento en que ocurren en relación a la colocación del implante.

En 1981 Rubin, en Estados Unidos, propuso un esquema que organiza las potenciales infecciones en el postrasplante en tres etapas (1, 36) (figura 8).

**Figura 8.** Cronología de las infecciones después del trasplante de órgano sólido. Adaptado de Fishman JA, Rubin RH et al (1).



### 2.7.3.1 Infecciones que ocurren durante el primer mes postrasplante.

En este período se pueden producir infecciones que están relacionadas básicamente con cuatro factores (1, 36, 40):

**El período postoperatorio común a cualquier tipo de cirugía:** período en el que las infecciones se encuentran en íntima relación con la técnica quirúrgica, cuidados posteriores a la cirugía y en menor medida la adecuada profilaxis antimicrobiana prequirúrgica e infecciones nosocomiales bacterianas o fúngicas (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus*, enterobacterias y *Pseudomonas*).

Entre las infecciones relacionadas con el acto y la instrumentación quirúrgica las más frecuentes son las infecciones de herida o lecho quirúrgico y las relacionadas con el injerto. Estas infecciones ocurren igualmente en pacientes sin inmunosupresión con el mismo tipo de procedimiento quirúrgico.

Las infecciones por *Candida* tienen su máxima incidencia en este período y declinan posteriormente. De las infecciones virales, es común en este período el VHS.

**Presencia de bacteriemia en el donante:** ésta puede contaminar el órgano y producir siembra metastásica en las suturas vasculares, aneurismas micóticos y ruptura catastrófica con consecuencias devastadoras (42).

**Infecciones que estaban presentes en el receptor previas al trasplante y que se exacerban por el acto quirúrgico, la anestesia, la inmunosupresión etc. y se hacen evidentes:** las más importantes son neumonías, infecciones de accesos vasculares, tuberculosis, estroglyoidiasis y micosis sistémicas en determinadas áreas endémicas.

**Las infecciones transmitidas por el injerto contaminado (1):** raramente la infección activa es adquirida del injerto pero se han descrito casos de infección por VHS 1 y 2 y toxoplasmosis diseminada como consecuencia de los trasplantes de órganos de donantes con infección activa sistémica. También

se han comunicado casos de sífilis, infección por virus de la leucemia humana T HTLV 1 y 2 y rabia (43). Aunque lo más frecuente es la transmisión de infecciones bacterianas o fúngicas que el donante presentara antes de su fallecimiento.

Estas infecciones pueden afectar a las suturas vasculares produciendo aneurismas micóticos y dehiscencia de las mismas. Los cultivos de tejidos del donante y del receptor guiarán la pauta de la profilaxis antimicrobiana.

Más del 90% de las infecciones que ocurren en el primer mes post-trasplante corresponden al primer grupo (aquellas relacionadas con la técnica quirúrgica y los cuidados posquirúrgicos). El riesgo de infección postoperatorio se incrementa con la permanencia de los accesos vasculares, catéteres de drenaje y otros cuerpos extraños, la presencia de tejido desvitalizado o colecciones.

Las infecciones oportunistas son excepcionales durante este período a pesar de las elevadas dosis de fármacos inmunosupresores. Es importante señalar que el determinante más significativo del estado de inmunosupresión y del riesgo de infección, es la duración sostenida de la inmunosupresión a lo largo del tiempo y no la dosis de fármaco administrada (1).

Las infecciones oportunistas como *Aspergillus*, *Legionella* y *Nocardia asteroides* excepcionalmente ocurren en este período.

#### **2.7.3.2 Infecciones del segundo al sexto mes posterior al trasplante.**

Dos grupos de infecciones dominan este período:

- Infecciones por reactivación o infecciones latentes transmitidas por el injerto como los virus inmunomoduladores, especialmente CMV, VEB, VHB, VHC, VHS, papovavirus, virus herpes tipo 6 (VH-6) y VIH que se pueden poner de manifiesto clínicamente.

- Patógenos oportunistas como *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes* y hongos, tuberculosis, toxoplasmosis, leishmaniasis, *Nocardia*, *Cryptococcus* o CMV, *Listeria monocytogenes* y especies de *Aspergillus* típicos del déficit de inmunidad celular que justifica la profilaxis antimicrobiana y antiviral en estos pacientes.

El efecto de la inmunosupresión combinado con el efecto de los virus inmunomoduladores es, en este momento, un nuevo factor favorecedor del desarrollo de infecciones oportunistas, aún en ausencia de exposición epidemiológica (1, 44). También pueden aparecer infecciones bacterianas, si no son solucionados los problemas técnicos del injerto ocurridos en el postrasplante inmediato.

### **2.7.3.3 Infecciones a partir de los seis meses postrasplante.**

Los receptores con TxR funcionante pueden clasificarse en tres categorías, según el riesgo de infección:

- Aquellos que presentan adecuado funcionamiento del injerto (niveles de creatinina plasmática menores o iguales a 1,7 mg/dl) no presentan infección viral crónica y reciben mínima terapia inmunosupresora de mantenimiento.

Este grupo abarca aproximadamente el 75% - 80% de los pacientes con TxR. En ellos los problemas infecciosos son similares a los de la población general. Tienen como riesgo principal los patógenos comunitarios a los que se exponen (bacterias y virus respiratorios, principalmente neumonía neumocócica, Gripe, ITU.) Las infecciones oportunistas son inusuales, a menos que haya ocurrido una exposición ambiental intensa (Ej. nocardiosis o aspergilosis).

- Aquellos pacientes que presentan pobre función del injerto relacionada con rechazo agudo o crónico que han recibido excesiva cantidad de

inmunosupresores y a menudo están infectados con uno o más virus inmunomoduladores (aproximadamente 15%).

Éstos, son pacientes con alto riesgo de presentar infecciones oportunistas por agentes tales como *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*, tuberculosis y *Nocardia asteroides*. La profilaxis con cotrimoxazol, los cuidados para evitar la exposición medioambiental y la consideración de la profilaxis antifúngica deben ser valoradas en estos pacientes.

- Aquellos que tienen inadecuado funcionamiento del riñón trasplantado (niveles de creatinina plasmática elevados), recibieron excesiva cantidad y tiempo inmunosupresores para prevenir el rechazo y a menudo presentan infección por uno o más virus inmunomoduladores.

Un 10 % aproximadamente de los pacientes tienen infección crónica progresiva por CMV, VHC, VEB, VHB, HPV o VIH, los cuales evolucionan inexorablemente a la destrucción del órgano involucrado, o enfermedad maligna (carcinoma hepatocelular por hepatitis viral, enfermedad linfoproliferativa relacionada con VEB, coriorretinitis por CMV, carcinoma relacionado con HPV o VIH) (44-46).

Estos dos últimos grupos de pacientes presentan, además del riesgo de la exposición a patógenos comunitarios, riesgo de infecciones oportunistas como Criptococosis, nocardiosis, aspergilosis y enfermedad por *Listeria* entre otros. En este grupo es importante la disminución de la inmunosupresión (si es posible), protección de la exposición ambiental y la profilaxis antimicrobiana.

## **2.8. Infección del tracto urinario. Generalidades.**

La ITU es la segunda causa de infección comunitaria y constituye el 1% de las consultas ambulatorias. Implica altísimos costos y uso inadecuado de antimicrobianos. Es una infección típicamente femenina, pero es más grave en



el hombre. En la tabla 5 referimos la terminología utilizada comúnmente en ITU y en la tabla 6 una clasificación de la ITU (47).

**Tabla 5.** Terminología utilizada para referirse a ITU.

Terminología	Definición	Consideraciones
Bacteriuria	Literalmente significa “bacterias en orina”	Se puede determinar mediante la cuantificación del número de bacterias en orina obtenida por micción o por cateterismo uretral
Bacteriuria significativa	Describe el número de bacterias en orina, que excede la cantidad que normalmente contamina la uretra anterior ( $> 10^5$ bacterias por mL)	La presencia de al menos $10^5$ bacterias por mL de orina se considera infección
Bacteriuria asintomática	Significa presencia de bacteriuria significativa en un sujeto asintomático	El punto de corte considerado varía de acuerdo con la población en la que se detecta
Infección urinaria baja o cistitis	Síndrome que involucra disuria, polaquiuria, urgencia miccional y, a veces dolor a la palpación suprapubiana. Se localiza en vejiga y/o uretra (cistitis, uretritis)	La cistitis debe diferenciarse de la uretritis. La presencia de síntomas de la vía urinaria inferior no excluye la infección de la vía urinaria alta
Infección urinaria alta o pielonefritis aguda	Síndrome caracterizado por fiebre, dolor lumbar espontáneo, a la palpación o ambos, a menudo asociado a disuria, urgencia miccional y polaquiuria. Afecta al parénquima renal, pelvis o uréter	
ITU no complicada	Aquella que ocurre en un paciente sin factores predisponentes para el desarrollo de ITU, ni de fallo terapéutico y presenta el aparato urinario anatómico o funcionalmente normal	
ITU complicada	Aquella que ocurre en pacientes con tractos anatómicos o funcionalmente anormales o es producida por microorganismos resistentes; u ocurre en niños; hombres; embarazadas; o asociadas a sondas vesicales; insuficiencia renal; o en huéspedes especiales (inmunocomprometidos)	

<i>(Continuación tabla 5)</i>		
<b>Reinfección</b>	Recidiva de la bacteriuria por un microorganismo diferente al de la infección original, o excepcionalmente por el mismo microorganismo después de dos semanas de finalizado el tratamiento antibiótico adecuado	Es una nueva infección, aunque puede producirse por el mismo microorganismo, habitualmente después de dos semanas de finalizado el tratamiento antibiótico y confundirse con una recaída
<b>Recaída o infección persistente</b>	Recidiva de la bacteriuria por el mismo microorganismo que causó la infección original, generalmente dentro de las dos semanas posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico adecuado	La recaída dentro de las dos semanas de finalizado el tratamiento es bastante específico de anidamiento microbiano alto (48) Debe ser interpretado como persistencia del microorganismo en el aparato urinario
<b>Pielonefritis crónica</b>	Presencia de alteraciones anatomopatológicas producidas en el riñón por la infección	
<b>Necrosis papilar o papilitis necrosante por infección.</b>	Complicación aguda de la pielonefritis que se produce habitualmente en presencia de diabetes mellitus, obstrucción del aparato urinario, drepanocitosis o abuso de analgésicos.	
<b>Abscesos intrarrenales o perirenales</b>	Formas localizadas de infección en el parénquima renal o en los tejidos blandos que rodean al riñón	

**Tabla 6.** Clasificación de los distintos tipos de infección del tracto urinario.

<p><b>De acuerdo al sitio de afectación del tracto urinario</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Alta o pielonefritis: afecta al parénquima renal, pelvis o uréter</li><li>▪ Baja: se localiza en vejiga y/o uretra (cistitis, uretritis)</li></ul> <p><b>De acuerdo a la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sintomática</li><li>▪ Asintomática</li></ul> <p><b>De acuerdo a la presencia o ausencia en el huésped de alteraciones anatómicas y/o funcionales del tracto urinario</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Complicadas</li><li>▪ No complicadas</li></ul> <p><b>De acuerdo con el ambiente en donde se adquieren</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nosocomiales (hospitales-instituciones cerradas)</li><li>▪ Comunitarias</li></ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 2.8.1 Etiología de la infección del tracto urinario.

Las infecciones urinarias son frecuentemente causadas por bacterias pertenecientes a la flora intestinal, pero dependiendo de las características del paciente como edad, embarazo, presencia de diabetes, obstrucción del tracto urinario o cateterismo etc., algunos microorganismos son aislados con mayor frecuencia que otros.

En términos generales los microorganismos más frecuentemente aislados como patógenos son: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. En la tabla 7 se resumen los microorganismos más comunes que dan origen a la infección urinaria.

**Tabla 7.** Microorganismos causantes de infección del tracto urinario.

<b>Bacterias</b>	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Enterococcus spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Proteus spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma hominis</i>
<b>Virus</b>	<i>BK</i>
<b>Hongos</b>	<i>Candida</i>
<b>Parásitos</b>	<i>Schistosoma japonicum</i>

Estas infecciones pueden ser mono o polimicrobianas. Las más frecuentes son monomicrobianas y generalmente corresponden a infecciones urinarias agudas y al primer episodio infeccioso. *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente (47).

Las infecciones urinarias polimicrobianas son más comunes en individuos con alteraciones estructurales de la vía urinaria, con instrumentaciones frecuentes o que presentan infecciones urinarias recurrentes. Estos pacientes presentan mayor frecuencia de infecciones ocasionadas por *Proteus spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *enterococos* y *estafilococos*.

### **2.8.2 Patogenia de la infección del tracto urinario.**

Las infecciones del tracto urinario son el resultado de la interacción entre:

- El agente infeccioso y sus factores de virulencia
- Los factores conductuales y biológicos del huésped

- El ambiente ecológico en donde se desarrolla la infección

Las diferentes vías que posibilitan a las bacterias invadir, diseminarse y generar ITU son: la vía ascendente, hemática y linfática.

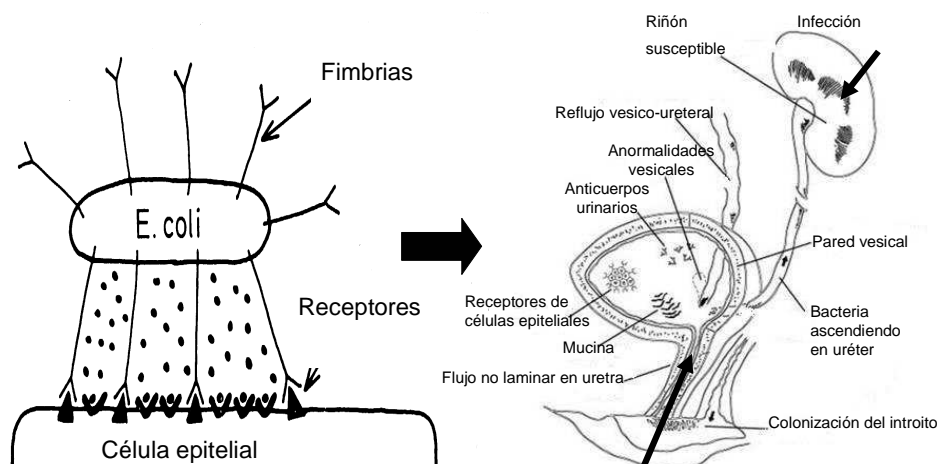
### Vía ascendente.-

Representa la vía más frecuente de infección. En condiciones normales la uretra está colonizada por bacterias. Los microorganismos que causan infección colonizan primero el área periuretral, se adhieren al uroepitelio y una vez dentro de la vejiga, las bacterias se multiplican y ascienden por los uréteres a la pelvis y al parénquima renal, invadiendo y ocasionando infección.

Esquemáticamente las etapas son: adhesión al uroepitelio, ascenso e invasión.

Los factores tanto del huésped como del microorganismo intervienen y favorecen este mecanismo (figura 8).

**Figura 8.** Patogenia de la infección urinaria - Vía ascendente.



### **Vía hemática.-**

La infección del parénquima renal por esta vía está demostrada. Generalmente es secundaria a bacteriemia o endocarditis estafilocócica, sin embargo la bacteriemia por bacilos gram negativos rara vez ocasiona ITU. También se ha demostrado la pielonefritis (PNF) experimental por la inyección intravenosa de *Candida*, pero rara vez por bacilos gram negativos entéricos o uropatógenos comunes.

### **Vía linfática.-**

La evidencia del papel de los linfáticos renales en la patogenia de la PNF no es concluyente pero está descrita en la literatura (49).

## **2.8.3 Factores favorecedores para el desarrollo de infección urinaria.**

### **2.8.3.1 Factores del microorganismo.**

Determinadas características presentes en algunos microorganismos hacen que éstos sean capaces de producir infección. Esto explica que la mayoría de las infecciones urinarias sean ocasionadas por *Escherichia coli*, aunque pueden ser originadas por distintas especies de microorganismos. Sin embargo, pocos serogrupos de *E. coli* (01, 02, 04, 06, 07, 075, 0150) causan una proporción elevada de infección urinaria (50).

Ciertas cepas de *E. coli* son seleccionadas a partir de la flora fecal en función de la presencia de factores de virulencia que refuerzan la colonización y la invasión del aparato urinario y la capacidad de producir enfermedad (51). Los factores de virulencia más importantes se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8.** Factores de virulencia de *Escherichia coli*.

- Capacidad de adherencia a las células del uroepitelio (fimbrias, pilis, adhesinas)
- Resistencia a la actividad bactericida del suero
- Antígeno K
- Aerobactina
- Factor citotóxico necrosante tipo 1
- Hemolisina
- Islas de patogenicidad (ausentes en la flora coliforme normal). Son genes de distintos factores de virulencia unidos a segmentos cromosómicos
- Capacidad del microorganismo de síntesis de factores nutritivos necesarios para el desarrollo bacteriano, ausentes en la orina

Las propiedades adherentes de los microorganismos están involucradas en la selección de bacterias capaces de migrar, colonizar el tracto urinario y el nivel anatómico de establecer la infección.

Las bacterias con mayor capacidad adherente son las seleccionadas para colonizar las regiones anatómicas adyacentes al orificio uretral. Estas bacterias tienen ventajas de desarrollo y toxicidad y la potencialidad de persistir dentro del tracto urinario. Hay una posible correlación entre la presencia de adhesinas bacterianas y la dificultad para erradicar los microorganismos con tratamientos antibióticos.

La importancia de la capacidad adherente en la producción de la ITU queda demostrada en otras especies uropatógenas además de *Escherichia coli*, por ejemplo *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp* (52-54) y *Staphylococcus saprophyticus* que causa con frecuencia cistitis, ya que se adhiere mejor al uroepitelio que *Staphylococcus aureus* o *epidermidis* (55).

Otras características importantes de los microorganismos en la producción de la infección son: movilidad, producción de endotoxinas, etc. La movilidad permite a las bacterias ascender por el uréter en contra del flujo urinario (56).

Las endotoxinas de los bacilos gram negativos disminuyen el peristaltismo ureteral (57) y contribuyen a la respuesta inflamatoria del parénquima renal porque activan células fagocíticas (58).

El antígeno bacteriano capsular K protege a las bacterias de la fagocitosis leucocitaria, la hemolisina facilita la invasión de tejidos y causa daño en el epitelio tubular renal y en las células parenquimatosas renales (59).

### **2.8.3.2 Factores del huésped.**

Las características del huésped determinan que ciertos microorganismos causen infección. Por ejemplo, los hongos ocasionan infecciones en pacientes portadores de catéteres urinarios.

En mujeres jóvenes sexualmente activas son frecuentes las infecciones urinarias causadas por *Staphylococcus saprophyticus*.

*Staphylococcus aureus* invade el parénquima renal por vía hematógena y produce abscesos renales y perirrenales. En varones en edad pediátrica y en receptores de trasplante alogénico de médula ósea los adenovirus, en particular el tipo 11, se implican como agentes causantes de cistitis hemorrágica y en trasplantados renales el virus BK (60).

### **Factores biológicos del huésped.**

El tracto urinario normal (con excepción de la uretra) es resistente a la colonización bacteriana, cuenta con mecanismos de defensa antibacterianos (tabla 9) que eliminan eficaz y rápidamente los microorganismos patógenos y no patógenos que alcanzan la vejiga.

La interacción de estos mecanismos activados intenta prevenir el desarrollo de la ITU. Cuando estos mecanismos de defensa resultan insuficientes puede haber colonización y desarrollo posterior de una infección urinaria.



**Tabla 9.** Mecanismos de defensa antibacterianos del tracto urinario.

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Actividad antibacteriana de la orina (osmolaridad, pH, ácidos orgánicos)</li><li>▪ Micción y flujo urinario (secreciones prostáticas)</li><li>▪ Actividad anti-adherencia de la mucosa del tracto urinario (actividad bactericida, citocinas)</li><li>▪ Inhibidores urinarios de adherencia bacteriana: proteína de Tamm-Horsfall, muco polisacáridos, oligosacáridos, IgA, lacto ferina.</li><li>▪ Respuesta inflamatoria: polimorfonucleares, citocinas</li><li>▪ Sistema inmune: humoral-celular</li><li>▪ Características estructurales del tracto urinario y anormalidades del mismo</li><li>▪ Factores conductuales y adquiridos (catéteres urinarios)</li></ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **Mecanismos de defensa.**

La extrema osmolaridad, concentración elevada de urea y niveles bajos de pH confieren a la orina propiedades antibacterianas que inhiben el desarrollo de algunas bacterias uropatógenas (61). En los hombres, el agregado de secreciones prostáticas inhibe también el desarrollo bacteriano (62, 63) y la orina inhibe las funciones de migración, adherencia, agregación y lisis de los polimorfonucleares (64).

La micción y el vaciado de la vejiga ejercen también su efecto protector, junto a la actividad anti-adherencia de la mucosa del tracto urinario demostrada por Parsons y col (65). La liberación de un glucosaminoglucano por la mucosa (66) es responsable de que inóculos bacterianos pequeños no puedan adherirse a la misma y queden suspendidos en la vejiga para ser eliminados con la micción. Otros inhibidores de la adherencia bacteriana, como la proteína de Tamm-Horsfall, contribuyen a este efecto (67).

La adherencia de las bacterias al uroepitelio y los lipopolisacáridos bacterianos estimula: la elaboración de citocinas (68), otros factores pro-inflamatorios (69, 70) y el reclutamiento de polimorfonucleares, activando la respuesta inflamatoria de fase aguda. También la unión bacteriana al uroepitelio activa la adenilatociclase y produce señales transmembrana que producen supresión del desarrollo bacteriano (71, 72).

El papel del sistema inmune en la ITU se conoce poco, sin embargo la participación del sistema humoral y celular se ha demostrado. Durante una PNF hay respuesta sistémica de anticuerpos contra el antígeno O, el K de la cepa infectante o contra las fimbrias tipo 1 y P (73, 74). Se ha demostrado la producción de IgM y de IgG. Niveles altos de IgG contra el lipido A se correlacionan con la gravedad de la infección renal y la progresión de la destrucción del parénquima renal (75). A pesar de esto, el papel protector de los anticuerpos en la infección urinaria alta es incierto.

En la infección urinaria baja se observa respuesta reducida o no detectable de anticuerpos, que refleja la naturaleza superficial de la infección y podría explicar la reinfección con la misma cepa. Otros autores, en un modelo experimental de cistitis en animales, demostraron la producción de IgG e IgA sistémica y urinaria (76).

No se demostró que los anticuerpos protejan contra la infección de la vejiga (77, 78). Tampoco un papel importante de la inmunidad mediada por células en la defensa contra la infección urinaria (79).

La experiencia clínica en individuos con defectos de la inmunidad celular no sugiere mayor susceptibilidad o gravedad de la infección urinaria (79).

El posible papel de la inmunidad celular en la infección urinaria sería que las células T producen citocinas proinflamatorias que estimulan a las células epiteliales del tracto urinario para la producción de citocinas IL-6 (80) inmunoreguladoras que pueden contribuir a la actividad antibacteriana de la mucosa y aumentar la secreción de IgA (69, 70, 78, 80).

Las características estructurales del tracto urinario juegan un papel importante en la determinación de la producción de la infección. La uretra femenina, más corta y horizontal que la del varón, favorece y hace más frecuente este tipo de infecciones en la mujer.

La presencia de anomalías estructurales del tracto urinario como la obstrucción al flujo de orina intra o extra renal, la presencia de reflujo vesico-ureteral, el vaciamiento incompleto de la vejiga etc., interfieren con la resistencia a la infección y facilitan su desarrollo.

En presencia de anormalidades estructurales subyacentes del tracto urinario, la evaluación de los aislamientos de uropatógenos no mostró los factores de virulencia bacteriana típicos (53). En las infecciones del tracto urinario complicadas, los factores de virulencia bacterianos a menudo están ausentes y no es habitual una selección natural de uropatógenos (81, 82) lo que demuestra la importancia de los factores protectores propios del huésped.

En las mujeres y los niños con infección recurrente del tracto urinario se encontró mayor avidez de la unión bacteriana al epitelio vaginal (83), periuretral (63) y urinario (82, 84). Otros autores no confirmaron estos hallazgos (85). El riñón no es susceptible a la infección de manera uniforme, ya que se necesitan muy pocos microorganismos para infectar la médula, en tanto que se precisan 10.000 veces más para infectar la corteza (86).

La mayor susceptibilidad de la médula se debe a la mayor concentración de amoníaco que inactiva el complemento (87) y a la poca quimiotaxia de los polimorfonucleares en esta zona de osmolaridad alta, pH bajo y bajo flujo sanguíneo (88).

Finalmente, factores conductuales o adquiridos (catéteres urinarios) pueden favorecer el desarrollo de una infección urinaria. Por ejemplo, el masaje uretral y el acto sexual pueden introducir bacterias en la vejiga femenina. El uso de espermicidas o preservativos aumenta el efecto traumático. Un cateterismo de vejiga, por sí solo, produce ITU en alrededor del 1 % de los pacientes ambulatorios y en casi todos los pacientes con catéteres permanentes.

### **2.8.3.3 Ambiente ecológico en el que se desarrolla la infección.**

El ambiente es un importante determinante de la flora bacteriana en las infecciones urinarias. En las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad la bacteria más frecuente es *E. coli* (89, 90). Mientras que en las infecciones de origen hospitalario, además de *E. coli*, se aíslan *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *estafilococos* y *enterococos*. Otro patógeno nosocomial es *Corynebacterium urealyticum* grupo DF2, que se debe considerar en pacientes con problemas urológicos, pH elevado, con infecciones urinarias previas o reciente uso de antibióticos (91). Los microorganismos anaerobios ocasionalmente producen infecciones urinarias.

### **2.8.4 Formas clínicas de presentación de la infección urinaria.**

Las ITU comprenden una amplia variedad de entidades clínicas cuyo común denominador es la invasión bacteriana del parénquima renal y/o su sistema excretor. La infección puede manifestarse por compromiso de la vejiga (cistitis o infección urinaria baja), del riñón (PNF o infección urinaria alta) o puede limitarse a la presencia de bacterias en orina sin manifestaciones clínicas, bacteriuria asintomática (BA).

La cistitis se presenta de forma “clásica” con disuria, polaquiuria y tenesmo miccional, acompañado o no de dolor suprapúbico, orina mal oliente y en ocasiones hematuria. La incontinencia urinaria es frecuente síntoma en ancianos y mujeres jóvenes.

Un tercio de los pacientes con cistitis presentan una infección silente de la vía alta (colonización del parénquima renal) (92).

El riesgo de infección renal subclínica es mayor en varones y mujeres con: diabetes, embarazo, infección previa en el último mes, manifestaciones clínicas de más de una semana de duración, inmunosupresión, insuficiencia renal, tracto urinario con alteraciones estructurales e infección urinaria por *Proteus spp.*

El diagnóstico diferencial de la cistitis debe plantearse en la mujer con uretritis infecciosa o traumática y vaginitis, y en el hombre con prostatitis.

La PNF tiene un espectro clínico que oscila desde síntomas bajos y fiebre a sepsis grave o shock séptico, pero se presenta clásicamente con dolor lumbar, escalofríos y fiebre, ésta última es un dato clínico que diferencia la ITU alta de la baja. La bacteriemia se presenta en el 20-30 % de los casos (93).

En la población anciana puede cursar con manifestaciones atípicas como confusión mental, malestar general, dolor abdominal con escasa fiebre o sin ella y, en ocasiones, sin dolor lumbar o como shock séptico.

La persistencia de fiebre durante más de tres días después de iniciado el tratamiento antibiótico o el empeoramiento clínico en cualquier momento de la evolución sugiere diferentes posibilidades como: infección por bacteria resistente, nefritis focal o multifocal aguda, presencia de absceso, hidronefrosis o pionefrosis, necrosis papilar o PNF enfisematosa, que deben considerarse conjuntamente con otras características del paciente (93).

## **2.8.5 Diagnóstico de la infección urinaria.**

El diagnóstico de ITU incluye consideraciones clínicas, exámenes diagnósticos complementarios analíticos, microbiológicos y pruebas de imágenes.

### **2.8.5.1 Exámenes diagnósticos complementarios analíticos.**

*Detección de piuria:* se puede realizar mediante la prueba de la estearasa leucocitaria, el examen del sedimento de orina o el recuento de leucocitos en cámara cuenta glóbulos.

*Prueba de la estearasa leucocitaria (Tiras reactivas o “dipstick”) (92, 94):* esta prueba se basa en la detección de la actividad de la esterasa en orina sugerente de leucocituria mediante una tira reactiva que vira a color azul en uno

o dos minutos. Tiene una sensibilidad del 90% para detectar más de 10 leucocitos/mL y una especificidad superior al 95%. Tiene alto valor predictivo negativo.

*Cámara cuenta glóbulos:* es el método de elección para valorar leucocituria. Se considera positiva si detecta más de 10 leucocitos/mL de orina.

*Examen de sedimento urinario:* tiene mayor margen de error que la cámara y considera leucocituria a la presencia de cinco o más leucocitos por campo de 40 aumentos. En caso de obstrucción urinaria o neutropenia puede faltar la leucocituria y si el pH de la orina es alcalino los leucocitos pueden desintegrarse. La presencia de piuria no es específica de ITU ya que una nefropatía intersticial o litiasis ureteral pueden ocasionarla (94).

*Detección de nitritos:* se basa en que las enterobacterias producen nitrito a partir de nitrato. La presencia de nitritos en la orina hace que la tira reactiva vire a color rosado en un minuto. Esta prueba tiene una especificidad superior al 90% y una sensibilidad inferior al 50%. La principal desventaja es que no detecta bacteriuria por otras bacterias como los gram positivos y no permiten evaluar celularidad.

*Examen de sedimento urinario:* permite examinar celularidad. La presencia de leucocituria se define por la detección de más de 10 leucocitos por mm<sup>3</sup> de orina no centrifugada o más de cinco leucocitos por campo en orina centrifugada y examinada con microscopio de 40 aumentos. Tiene una sensibilidad superior al 95% para detectar cistitis y su ausencia obliga a considerar otros diagnósticos.

#### **2.8.5.2 Exámenes diagnósticos complementarios microbiológicos.**

Gram de orina (92, 94).-

Detección de bacterias mediante el examen microscópico de orina no centrifugada. El método no está estandarizado, algunos consideran muestras positivas aquellas que tienen  $\geq 1$  bacteria por campo de gran aumento de

inmersión en aceite mientras que otros establecen la positividad a partir de  $\geq 5$  por campo de inmersión en aceite.

El gram de orina es sensible para detectar recuentos elevados de colonias ( $\geq 10^5$ ) pero la sensibilidad disminuye con recuentos inferiores.

Urocultivo (7, 92, 94).-

Es una prueba imprescindible para establecer el diagnóstico de certeza de ITU, identificar el agente causal y su sensibilidad a los antibióticos y para confirmar la cura bacteriológica.

La muestra de orina ideal es la primera de la mañana, pero puede obtenerse una muestra en otro momento del día si el paciente consigue una retención de al menos 4 h. La técnica de obtención de la muestra debe ser “chorro medio” es decir, se recoge la porción media de la micción desechando la primera parte (puede arrastrar colonización uretral), y la última de la micción.

El urocultivo es de elección para el diagnóstico de ITU complicada y de PNF, situaciones en las que se debe realizar, independientemente de las características del sedimento urinario. La tabla 10 muestra las recomendaciones para la realización de urocultivo.

**Tabla 10.** Recomendaciones sobre cuando realizar urocultivo.

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Existe sospecha de infección urinaria complicada</li><li>▪ Sospecha de infección urinaria no complicada con síntomas no característicos</li><li>▪ Persistencia de síntomas después de una infección urinaria no complicada tratada adecuadamente o reaparición de los síntomas dentro del primer mes postratamiento</li></ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Interpretación del urocultivo (7, 92, 94, 95).-

El punto de corte para diferenciar contaminación de infección era tradicionalmente considerado  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC)/mL.

Sin embargo en la actualidad se considera que recuentos menores pueden representar infección urinaria.

Se ha demostrado que la consideración del punto de corte de  $10^5$  UFC/mL para definir ITU no complicada es un punto de corte de alta especificidad pero baja sensibilidad. Los recuentos de  $10^3$  UFC/mL de muestras de orina de mujeres asintomáticas deben ser considerados como ITU y dichas mujeres deben ser tratadas en consecuencia, pues en días posteriores se puede incrementar el número de colonias bacterianas.

La Sociedad Americana de Infectología (IDSA) considera  $10^3$  UFC/mL como recuento significativo para las formas de ITU no complicada con una especificidad del 90%. La mayoría de los expertos reconocen hasta  $10^2$  UFC/mL como recuento significativo en presencia de síntomas (96).

En pacientes con ITU no complicada los urocultivos polimicrobianos deben ser considerados como contaminados por error en la toma de la muestra. En pacientes con ITU complicada si se aíslan dos uropatógenos en recuentos de  $10^3$  UFC/mL ambos deben ser jerarquizados; si se aíslan dos y sólo uno es uropatógeno, debe considerarse este último, y si se aíslan tres o más debe considerarse muestra contaminada.

En la tabla 11 se resumen los criterios para la interpretación y en la tabla 12 las causas de falsos positivos y negativos del cultivo de orina.

**Tabla 11.** Criterios de interpretación del urocultivo.

Recuento UFC/mL	Síntomas y/o leucocituria	Interpretación
$\geq 10^3$	Presentes	Infección urinaria
$\geq 10^5$	Ausentes	BA *
$10^3$ - $10^4$	Ausentes	Repetir estudio
$10^2$ - $10^3$	Ausentes	Posible contaminación
* Se requieren al menos dos urocultivos con recuentos de $10^5$ UFC/mL en ausencia de síntomas para el diagnóstico de BA en mujeres, en un urocultivo en hombres y $10^2$ en un urocultivo en hombres o mujeres con sonda vesical		



**Tabla12.** Causas de falsos positivos y negativos del cultivo de orina.

<b>Falsos positivos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Contaminación con secreción vulvovaginal</li><li>▪ Orina no refrigerada</li><li>▪ Contaminación de los antisépticos utilizados</li><li>▪ Errores de laboratorio</li></ul>
<b>Falsos negativos</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tratamiento antibiótico previo</li><li>▪ Arrastre de antisépticos utilizados en la higiene</li><li>▪ Obstrucción ureteral completa (litiasis o anomalías)</li><li>▪ Lesión renal localizada y no comunicante</li><li>▪ Orina con pH muy bajo o muy alto (pH &lt;5 o &gt; 8,5)</li><li>▪ Baja densidad urinaria (&lt; 1003)</li><li>▪ Microorganismos inusuales que requieren medios especiales</li><li>▪ Insuficiente retención (menor a tres horas)</li></ul>

Hemocultivos. –

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con PNF tienen bacteriemia. Ésta es más frecuente en ancianos, diabéticos, en casos de obstrucción urinaria, insuficiencia renal e infecciones por *Serratia* o *Klebsiella*.

Un estudio que evaluó la utilidad de los hemocultivos en 583 pacientes con PNF no complicada mostró que en el 97,6 % de los casos los hemocultivos y los urocultivos fueron coincidentes y sólo en el 2% de los casos se aisló el microorganismo en el hemocultivo y no en el urocultivo (97). Esto sugiere que la realización rutinaria de hemocultivos en la PNF no complicada no es necesaria. Sin embargo, en la ITU complicada y en los pacientes de mayor edad la frecuencia de bacteriemia es mayor y la realización del hemocultivo resulta de utilidad.

Pruebas de imagen.-

El estudio por imágenes está indicado sólo en los casos de sospecha o presencia de ITU complicada, o en caso de infección urinaria recurrente o inadecuada evolución de una PNF no complicada 72 h. después del inicio de tratamiento antibiótico adecuado.

### Radiografía simple de abdomen.-

Es de utilidad en los casos en los que se sospecha litiasis asociada o si el paciente es diabético y se sospecha PNF enfisematosa, en cuyo caso permite descartar la presencia de gas.

### Ecografía y /o Tomografía Axial Computada (TC).-

La ecografía está indicada en los casos de shock séptico, insuficiencia renal aguda o inadecuada evolución de una PNF aguda no complicada a pesar de tratamiento adecuado.

La ecografía estaría indicada en los casos de infecciones recidivantes o ante la sospecha de patología urológica asociada.

La TC aporta ventajas en cuanto a sensibilidad para la identificación de abscesos menores a dos cm. y nefritis focal aguda (98).

### Urografía y cistografía retrógrada.-

Son de utilidad para descartar malformaciones urológicas, abscesos, litiasis, cicatrices o necrosis papilar.

## **2.8.6 Clasificación de la infección del tracto urinario.**

Para el médico que asiste a un paciente con infección urinaria, es útil considerar una clasificación simple que le permita predecir los posibles agentes infecciosos y planificar la conducta diagnóstica y terapéutica más apropiada. Para un adecuado enfoque se deben considerar múltiples aspectos y características (edad, sexo, embarazo, enfermedades asociadas, lugar de adquisición (hospital-comunidad cerrada-comunidad), instrumentación urológica previa, presencia de sonda vesical, número de episodios previos, uso reciente de antibióticos, anomalías de la vía urinaria, diabetes, inmunodepresión, forma

clínica de presentación etc.) y en función de éstas, la ITU se puede clasificar como se muestra en la tabla 13.

**Tabla 13.** Clasificación de la infección del tracto urinario.

<p><b><i>ITU no complicada*</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Cistitis aguda de la mujer joven no embarazada</li><li>▪ PNF aguda de la mujer joven no embarazada</li></ul> <p><b><i>ITU complicada**</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ITU recurrente en la mujer</li><li>▪ ITU en la embarazada</li><li>▪ ITU en la mujer posmenopáusica</li><li>▪ ITU en residentes en instituciones geriátricas</li><li>▪ ITU en pacientes con litiasis urinarias</li><li>▪ ITU en hombres</li><li>▪ ITU en diabéticos</li><li>▪ ITU en pacientes con instrumentación de la vía urinaria</li><li>▪ ITU en inmunodeprimidos</li></ul> <p><b><i>Bacteriuria asintomática</i></b></p> <p>* ITU en un individuo sin factores predisponentes para desarrollar ITU o fallo terapéutico y con tracto urinario anatómica y funcionalmente normal</p> <p>** ITU en un individuo con presencia de factores predisponentes para desarrollar ITU o fallo terapéutico y/o con alteraciones del tracto urinario</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **2.9. Infección urinaria en pacientes con trasplante renal.**

Es la infección bacteriana más común en individuos con TxR (41, 99-102) y la primera causa de bacteriemia.

En el período postrasplante inmediato la ITU se asocia a dos factores: complicaciones de la técnica quirúrgica relacionadas con la anastomosis ureteral y la presencia de infección urinaria antes del trasplante.

La colocación de un catéter urinario, los traumatismos físicos y las alteraciones inmunológicas que ocurren en el riñón trasplantado, son factores importantes que explican la alta incidencia de la ITU postrasplante.

Actualmente los catéteres urinarios se retiran en los primeros cuatro días postrasplante con lo que la incidencia de ITU asociada a catéteres ha disminuido.

### **2.9.1 Epidemiología de la infección del tracto urinario en el paciente con trasplante renal.**

La ITU ocurre con mayor frecuencia durante los primeros tres meses postrasplante. La profilaxis antibiótica ha contribuido a disminuir la ocurrencia de ITU en este período.

La incidencia de ITU en individuos que no reciben profilaxis antibiótica ha sido descrita en los primeros meses postrasplante entre un 5-36 %, 60-85% y 5-79 % en las diferentes series (41, 100, 103-109).

Las recidivas y persistencia de infección ocurren en aproximadamente el 40% (103), mientras en pacientes que reciben profilaxis la incidencia oscila entre 4 y 20 % (110).

Aproximadamente el 60 % de las bacteriemias observadas en pacientes con TxR se originan en el tracto urinario (111). En otros estudios, la ITU es el origen de hasta el 40% de las bacteriemias en receptores de TxR (40). Las bacteriemias de origen urinario pueden ser graves, particularmente durante el primer mes, con un índice de mortalidad del 11% (112).

Un estudio realizado en 2001 (113) mostró que el 76,7% de las bacteriemias ocurrieron durante los seis primeros meses postrasplante y el 73,3% fueron causadas por bacilos gram negativos. En el 50 % de los episodios la ITU fue el origen.

El estudio más reciente sobre la epidemiología de la ITU en la población con TxR (91) se realizó en España. Este estudio prospectivo incluyó 161 adultos y niños con TxR desde el 2001 al 2003. Todos los pacientes recibieron

profilaxis antibiótica con cotrimoxazol durante tres meses. Excluyó los episodios de BA.

La incidencia fue de 97 episodios de ITU sintomáticos por 100 pacientes y año. La cistitis fue la ITU más frecuente, seguida de la PNF. *Escherichia coli* fue la bacteria más frecuentemente involucrada. La incidencia de bacteriemia fue del 14% (tres episodios) y de shock séptico del 5% (un caso). Todos los episodios mostraron un curso favorable y la supervivencia del injerto y del paciente al final del estudio fue de 90,7% y 97,5% respectivamente. Este estudio también mostró la elevada incidencia de *Escherichia coli* con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en los pacientes que recibieron profilaxis con cotrimoxazol.

Muchas de las infecciones del tracto urinario son asintomáticas, sobre todo en los primeros seis meses postrasplante, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (65% y 44% respectivamente) (5).

En un estudio reciente (114), entre el primer y tercer mes posterior al TxR, la frecuencia de BA fue del 39,5 al 73 %. En este estudio, a partir del sexto mes postrasplante, la BA fue diagnosticada en el 8% y la ITU sintomática en el 2% de los portadores de un TxR. Estudios de cohorte comunicaron una elevada prevalencia de BA entre los receptores de TxR, especialmente durante los primeros seis meses postrasplante (5, 6).

### **2.9.2 Factores de riesgo para el desarrollo de infección urinaria en receptores de trasplante renal.**

Los factores de riesgo para el desarrollo de ITU en los trasplantados renales son los mismos que los de la población general, además de los que implica la cirugía y la inmunosupresión a la que se someten.

La incidencia elevada y la gravedad de la ITU en trasplantados renales se puede explicar por una serie de factores inherentes a esta población.

Primero, la utilización de catéteres vesicales necesarios para proteger la anastomosis quirúrgica durante los primeros siete días postrasplante (aunque rara vez la ITU ocurre durante este período y, cuando esto ocurre, generalmente se debe a colonización del catéter). El cultivo del catéter es positivo en dos de cada tres pacientes y generalmente el microorganismo aislado es el mismo que el causante de ITU sintomática siete a 21 días más tarde.

El trauma quirúrgico involucrado en el trasplante y el cambio inmunológico causado por la inmunosupresión dirigida a la prevención del rechazo, claramente hacen al paciente más susceptible de desarrollar una infección en el riñón. La respuesta inflamatoria deteriorada causada por la inmunosupresión limita la capacidad del huésped para bloquear la invasión bacteriana.

Alteraciones anatómicas y funcionales como la capacidad de vaciado vesical, el reflujo y la presencia de obstrucción al flujo urinario tienen un impacto considerable en la aparición y gravedad de la ITU en estos pacientes (101).

La edad del receptor superior a 65 años parece incrementar el riesgo de ITU comparado con pacientes más jóvenes (115).

### **2.9.3 Clasificación de la infección urinaria en individuos con trasplante renal.**

Además de la clasificación de la ITU descrita para la población general (tabla 13) se deben considerar las categorías de infección urinaria precoz y tardía de acuerdo al momento en que ocurren con relación al trasplante. Según la clasificación de Rubín (41): se denomina infección urinaria precoz a aquella que aparece durante los primeros seis meses postrasplante y tardía a aquella que sucede después del sexto mes del trasplante.

La ITU precoz generalmente ocurre en forma de PNF con o sin bacteriemia, urosepsis con o sin foco metastático, y recaídas frecuentes a pesar

de tratamiento antibiótico (36, 101, 106). En contraste, la ITU tardía es descrita tradicionalmente de curso benigno, escaso requerimiento de hospitalización, raramente asociada a bacteriemia y de buen pronóstico (116-119). Estudios más recientes (107, 120, 121) muestran resultados discordantes, sugiriendo que esta entidad clínica puede no tener curso benigno.

#### **2.9.4 Infección urinaria, rechazo, función y supervivencia del injerto renal y del paciente.**

El papel de la ITU como posible desencadenante del rechazo del injerto ha sido sugerido por algunos autores (122) y se ha relacionado más a la ITU precoz. Según otros estudios no existe tal relación (123).

En cuanto al efecto de la ITU en la función y supervivencia del injerto renal también existen controversias. Algunos estudios muestran que la ITU no se asocia con pérdida ni alteraciones en la función del injerto (13, 122-127), aunque otros afirman que la infección urinaria tardía se asocia con incremento del riesgo de muerte y pérdida del injerto renal (121). Es importante destacar que los estudios citados consideran ITU de manera global sin distinguir entre PNF, BA o cistitis.

Pocos estudios publicados están dirigidos al estudio del impacto de la PNF en la función y supervivencia del injerto y presentan resultados controvertidos. Los resultados del estudio de Kamath y col (128) coinciden con los de Giral y col (129) en mostrar que la PNF aguda no afecta a la supervivencia del injerto y del paciente. Sin embargo, la ocurrencia del primer episodio de PNF dentro de los tres primeros meses postrasplante fue un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto (129).

Pellé y col publicaron en 2007 un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 172 pacientes receptores de un TxR, con un seguimiento medio de 665 días. En este estudio mostraron que la PNF es un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función renal (130).

## 2.10. Bacteriuria asintomática.

La BA se define como la presencia de bacterias en orina en ausencia de signos y síntomas de ITU. La definición microbiológica, la historia natural, prevalencia, frecuencia e importancia clínica varían en las distintas poblaciones.

### 2.10.1 Epidemiología de la bacteriuria asintomática.

La prevalencia varía según la edad, sexo, actividad sexual de la población en estudio y las anormalidades del tracto genitourinario (7, 131-135) (tablas 14 y 15).

**Tabla 14.** Prevalencia de la BA en distintas poblaciones. Tomado de Colgan, R et al (136).

Población	Prevalencia (%)
Mujer sana premenopáusica	1 - 5
Mujer embarazada	1,9 - 9,5
Mujer posmenopáusica entre 50 y 70 años	2,8 - 8,6
Pacientes con diabetes	
Mujeres	9 - 27
Hombres	7 - 1
Pacientes ancianos residentes en la comunidad	
Mujeres (mayores de 70 años)	>15
Hombres	3,6 - 19
Ancianos residentes en instituciones	25 - 50
Mujeres	15 - 40
Hombres	
Pacientes con lesión de la medula espinal	
Con cateterización intermitente	23 - 89
Con catéter condón	57
Pacientes en hemodiálisis	28
Pacientes con catéter doble J	
De corta permanencia	9 - 23
De larga permanencia	100



**Tabla 15.** Prevalencia de BA en las distintas poblaciones. Tomado de (137).

<b>Mujeres</b>	<b>Prevalencia</b>
Jóvenes premenopáusicas	1-5 %
Postmenopáusicas	3-9%
Embarazadas	2-10%
Diabéticas	9-27 %
Ancianos en la comunidad	10-16 %
Ancianos institucionalizadas	25-50 %
<b>Hombres</b>	
Jóvenes	0,1 %
Diabéticos	0,7-11%
Ancianos en la comunidad	4-19 %
Ancianos institucionalizados	15-40 %
Pacientes con daño medular	23-80 %
Pacientes sondados a corto plazo	9-23 %
Pacientes sondados a largo plazo	100 %
Pacientes inmunosuprimidos	No hay estudios recientes
	Las publicaciones que expresan prevalencia de ITU no diferencian entre ITU sintomática y BA

En las mujeres jóvenes sanas, la prevalencia de BA es elevada y su presencia está asociada con la actividad sexual (7). La incidencia aumenta a medida que aumenta la edad desde 1% en mujeres entre cinco y 14 años hasta más del 20% en mujeres de menos de 80 años que viven en la comunidad (138). Debido a factores como el prolapso o el déficit de acción de estrógenos en la vagina (138, 139).

En cambio, en hombres jóvenes la prevalencia es baja y aumenta con la edad en relación con factores como la hipertrofia prostática, pérdida de capacidad bactericida de los fluidos prostáticos, etc. También hay factores que aumentan la prevalencia de BA, que generalmente se presentan en ancianos como vejiga neurogénica, incontinencia fecal, etc.

En la población diabética la presencia de BA se correlaciona con la duración de la diabetes y las complicaciones a largo plazo de la diabetes más que con el control metabólico de la enfermedad.

Los pacientes portadores de catéteres presentan BA a razón de 2-7% por día, por vía exoluminal o endoluminal y en aquellos que presentan daño

medular y utilizan cateterismo intermitente la prevalencia es superior al 50%. La prevalencia de BA es del 100% en presencia de catéteres doble J permanente (137).

La BA de origen nosocomial es más frecuente que la comunitaria. Los microorganismos presentan mayor porcentaje de resistencia a los antibióticos debido a su empleo más frecuente en poblaciones cerradas y a la contaminación cruzada en las instituciones (7).

### **2.10.2 Patogénesis de la bacteriuria asintomática.**

Como se ha comentado previamente, excepto la uretra terminal, el tracto genitourinario normal es estéril. La BA ocurre tras el ascenso de bacterias a la vejiga, algunas veces con posterior paso al riñón. Generalmente las bacterias provienen de la flora de intestino, vagina o área periuretral.

En individuos en quienes se realiza instrumentación urológica, las bacterias que contaminan el instrumento o los fluidos pueden introducirse en el tracto urinario sin previa colonización del huésped. Los microorganismos persisten en el tracto urinario y estimulan una respuesta inmunológica del huésped que produce síntomas o causa la erradicación. Variables tales como la predisposición genética del huésped, incompleto vaciado vesical o la presencia de un cuerpo extraño pueden facilitar la persistencia.

En los pacientes receptores de TxR, los condicionantes de inmunosupresión son múltiples. Por un lado, la enfermedad que motiva el trasplante, por ejemplo glomerulonefritis (GNF) autoinmune, lúpica, etc. y por el otro, el deterioro inmunológico causado por la insuficiencia renal terminal, factores asociados a la nutrición, uremia, medicación inmunosupresora, etc.

Estos factores asociados a las alteraciones en las barreras de defensa primarias y la presencia de manipulación quirúrgica, instrumentos de cateterización, etc. favorecen la colonización y posterior desarrollo de BA.

La presencia de bacterias en el tracto urinario y la persistencia de las mismas, tanto por factores de las bacterias como del huésped, puede evolucionar al desarrollo de PNF o producción de cicatrices en el parénquima renal (*Escherichia coli* con fimbrias tipo 1) (140, 141).

Tanto la presencia de cicatrices como los cambios en el parénquima renal secundarios a la PNF y la presencia de rechazo podrían tener un papel en la función del injerto renal (142-144).

### **2.10.3 Etiología y microorganismos frecuentes causantes de bacteriuria asintomática.**

*Escherichia coli* es el microorganismo más frecuentemente aislado en pacientes con BA (67, 145-149). Las cepas bacterianas que originan BA tienen menos factores de virulencia que aquellas que causan ITU sintomática (7, 58). Otros microorganismos son *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp*, *Proteus mirabilis* y *Providencia spp*.

En sujetos con alteraciones estructurales o funcionales del tracto urinario, que presentan material extraño en la vía urinaria o repetida exposición a antibióticos, frecuentemente se aíslan otras bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*. También es frecuente la BA ocasionada por cocos gram positivos como *Enterococcus spp* y *Staphylococcus spp* (7).

En pacientes sondados durante corto plazo, la BA suele ser monomicrobiana y más frecuentemente por *Escherichia coli*, pero en los portadores de sonda urinaria, durante más de 30 días, la BA es en el 95% de los casos polimicrobiana, predominando las enterobacterias (150).

### **2.10.4 Diagnóstico de la bacteriuria asintomática.**

Las pruebas que identifican inflamación o bacterias en orina no tienen la suficiente especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de BA. La presencia

de piuria no indica infección asintomática y los individuos con BA no siempre presentan piuria (151). La prueba de detección de nitritos puede arrojar resultados falsos negativos.

#### **2.10.4.1 Diagnóstico microbiológico de la bacteriuria asintomática**

El cultivo de orina cuantitativo es el método óptimo para el diagnóstico como para la detección de la BA. Una sola muestra de orina ofrece un 80% de especificidad y dos muestras 95%, para la identificación de BA en mujeres (145, 152). Por esta razón, dos muestras consecutivas con el mismo microorganismo aislado, es el estándar para el diagnóstico de BA en mujeres (145).

Una muestra de orina con presencia de bacterias es suficiente para el diagnóstico de BA en hombres (153, 154).

Para el diagnóstico de BA se debe utilizar una muestra de orina obtenida por técnica de “chorro medio” y se deben seguir los puntos de corte establecidos de acuerdo con la población en cuestión:

- **Mujeres asintomáticas:** dos muestras de orina tomadas con técnica de “chorro medio” en las que se aísle el mismo microorganismo con recuento igual o mayor a  $10^5$  UFC/mL (7).
- **Hombres asintomáticos:** una muestra de orina con recuento igual o mayor a  $10^5$  UFC/mL con una sola especie (7).
- **Pacientes con sonda urinaria hombres o mujeres:** una muestra de orina con recuento superior a  $10^2$  UFC/mL (7).

La definición para mujeres asintomáticas surge de estudios que demostraron que los microorganismos aislados en muestras de orina con recuentos de  $10^5$  UFC/mL, fueron confirmados y coincidieron con los de una segunda muestra (obtenida dentro de una semana) sólo en el 80 % de los casos. Una tercera muestra de orina coincidió con las dos muestras previas en el 95 % de los casos (155). La observación de sólo el 80 % de concordancia en la segunda muestra fue interpretada como contaminación en un principio, pero

el hecho que la BA sea común en mujeres jóvenes y el hallazgo de 20 % de mujeres con cultivo estéril en la segunda muestra, probablemente refleje el carácter transitorio de la BA en la mujer joven más que contaminación (146).

La definición para hombres se sustenta en que la BA transitoria o la contaminación de las muestras de orina de los hombres son infrecuentes. Un estudio (156) refirió que un recuento de  $10^3$  UFC/mL fue suficiente para el diagnóstico de BA en hombres, pero el número de pacientes en este estudio fue pequeño.

Por último, un recuento significativo de UFC/mL de una muestra de orina obtenida a través de un catéter urinario es considerado bacteriuria si es mayor a  $10^2$  UFC/mL, puesto que si se vuelve a cultivar la orina dentro de las 24 - 48 h. después del cambio de catéter la bacteriuria alcanza  $10^5$  UFC/mL (157). Los estudios realizados no han podido determinar si los recuentos bajos de estas muestras representan la presencia de bacterias en la vejiga o se trata de infección en el catéter que posteriormente asciende a la vejiga y establece infección asintomática (139).

## **2.11 Bacteriuria asintomática en trasplantados renales.**

La BA es frecuente en el período precoz postrasplante (5). Ramsey et al (5) identificaron 65 infecciones en 35 de 65 receptores de TxR durante 14,7 meses de seguimiento: 91% fueron asintomáticos, 57% ocurrió dentro del 1 mes y 80% en los seis primeros meses. La infección se correlacionó con la inserción repetida de catéter, edad mayor a 40 años, nefrectomía y esplenectomía.

Prat y col (6) comunicaron 185 de 299 pacientes con injertos renales con al menos un episodio de infección (96% de los episodios fueron asintomáticos). La incidencia fue 0,41 por injerto y mes en el primer mes postrasplante, 0,21 en los tres primeros meses y 0,0001 después del tercer mes postrasplante. La infección persistente ocurrió en el 11% de los injertos y se asoció uniformemente con complicaciones urológicas. Este grupo con complicaciones

urológicas a menudo presentó sepsis y pérdida del injerto. La supervivencia del injerto no se asoció con la presencia o ausencia de bacteriuria en pacientes sin complicaciones urológicas (153, 154).

El abordaje del postoperatorio inmediato incluye actualmente la utilización adecuada y oportuna de antibióticos, la retirada precoz de la sonda urinaria y la utilización de profilaxis antibiótica frente a infecciones en el postrasplante. Estas prácticas han contribuido a disminuir la frecuencia de infección urinaria sintomática y asintomática en receptores de TxR (158, 159).

La bacteriuria postoperatoria en trasplantados renales es actualmente menos frecuente. No se han comunicado recientemente estudios sobre la incidencia de BA en pacientes con TxR.

#### **2.11.1 Bacteriuria asintomática y supervivencia del injerto.**

Un estudio retrospectivo (126) y otro prospectivo (13) mostraron que no hubo asociación entre la presencia de BA y la supervivencia del injerto renal. Otros estudios arrojaron los mismos resultados (158, 159). Sin embargo, estos estudios consideraron las infecciones urinarias de manera global y no estuvieron dirigidos al estudio de la BA.

Los receptores de trasplante con ITU y pobres resultados del injerto se caracterizaron por anormalidades urológicas y se identificaron por episodios de ITU sintomática más que por BA (13).

#### **2.11.2 Detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática.**

El cultivo de vigilancia en el período postrasplante está recomendado por algunos expertos durante los primeros seis meses postrasplante (5, 13, 107) pero el beneficio de esta conducta no ha sido evaluado en receptores de TxR.

La Conferencia de Consenso de la Sociedad del Huésped Inmunocomprometido recomienda la vigilancia periódica de la infección urinaria

en el postrasplante, pero no recomienda una específica frecuencia de detección de la BA, ni una clara recomendación para la terapia de la misma (7). La repercusión de la detección de la BA en la disminución del riesgo de complicaciones urológicas del injerto renal tampoco ha sido evaluada.

La información disponible para la recomendación de detección de la BA en el período postrasplante es incompleta. Algunos autores (107) consideran que podría ser apropiado la detección de la BA durante los seis primeros meses postrasplante y que continuar la detección y tratamiento de la BA en pacientes clínicamente estables, más allá de los seis primeros meses, no tendría beneficio dada la baja frecuencia de BA y el pobre impacto sobre la supervivencia del injerto renal (138).

Un estudio (160) presentado en el Congreso Mundial de Trasplantes del 2006 evaluó la incidencia y resultados de no tratar la BA detectada más allá de los tres meses postrasplante renal. Concluyó que la detección sistemática de la BA no identificó pacientes que desarrollaron posteriormente ITU sintomática grave, por tanto, la detección sistemática después de los tres meses postrasplante podría no ser necesaria. Sin embargo, en este estudio el período de seguimiento fue de seis meses y no evaluó la evolución de la función del injerto renal ni su supervivencia.

Las guías más recientes sobre abordaje de la BA, las directrices de la Sociedad Americana de Nefrología y las guías más recientes para los cuidados de vigilancia de los pacientes con trasplante (107, 161) expresan que la detección y tratamiento sistemático de la BA no tiene una indicación precisa en esta población, debido a la escasa información científica disponible en el momento actual (CIII), según el sistema de categorías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (7) (tabla 16).

**Tabla 16.** Categorías de recomendaciones según la fuerza de la recomendación y la calidad de evidencia (7).

<b>Categoría</b>	<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
<b>Fuerza de la recomendación</b>		
	<b>A</b>	Buena evidencia que justifica el uso de una recomendación. Debe ser ofrecida siempre.
	<b>B</b>	Moderada evidencia que justifica el uso de una recomendación. Debe ser ofrecida generalmente.
	<b>C</b>	Poca evidencia que justifica una recomendación. Opcional.
	<b>D</b>	Moderada evidencia en contra del uso de una recomendación. Generalmente no debe ser ofrecida.
	<b>E</b>	Buena evidencia en contra del uso de una recomendación. Nunca debe ser ofrecida.
<b>Calidad de evidencia</b>		
	<b>I</b>	Evidencia de al menos un estudio aleatorizado prospectivo controlado.
	<b>II</b>	Evidencia de al menos un estudio clínico bien diseñado no aleatorizado de casos y controles o cohorte, con estudios analíticos (preferiblemente de 11 centros); o de series de tiempo múltiples o de resultados dramáticos de estudios no controlados.
	<b>III</b>	Evidencia de opinión de expertos, basado en experiencia clínica, estudios descriptivos o comité de expertos.

### 2.11.3 Estudios previos sobre bacteriuria asintomática en los trasplantes renales.

La información científica disponible es escasa. La mayoría de los estudios consideran ITU sin diferenciar BA de ITU sintomática, y no se rigen por las definiciones establecidas para la BA. La tabla 17 resume los estudios disponibles sobre BA en la población con TxR.

Los dos primeros estudios (6, 160), se rigen según las definiciones de BA establecidas. Como se evidencia han sido realizados en los comienzos del trasplante, cuando no se contaba con los avances quirúrgicos y de terapia inmunosupresora actuales. El tercero (5), evalúa las consecuencias a corto



plazo (seis meses de seguimiento) de no tratar la BA detectada a partir de los tres meses postrasplante.

**Tabla 17.** Estudios sobre BA en portadores de TxR.

Año	Autor Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Conclusiones	Limitaciones
1979	E Ramsey et al(5)	Cohorte retrospectiva 1973-1977 65 pacientes con TxR Seguimiento medio 14,7 meses Emplea la actual definición de BA	Incidencia y morbilidad de la ITU en trasplantados renales	No hay correlación entre rechazo e ITU	No diferencia entre BA e ITU sintomática
1985	V Prat et al(6)	Cohorte 1966-1983 281 pacientes Seguimiento de la cohorte 16 años (1 mes a 16 años) No realiza seguimiento individual de cada paciente Emplea dos muestras de orina para el diagnóstico de BA	Describir el número de episodios de ITU, frecuencia respecto del tiempo tras la cirugía, la relación de la ITU con la enfermedad causante del TxR, el reflujo vesical residual y el análisis microbiológico	La infección persistente se asoció uniformemente con complicaciones urológicas. BA persistente se asoció con mayor frecuencia a sepsis y pérdida del injerto que otros tipos de ITU La supervivencia del injerto no se asoció con la presencia o ausencia de BA en pacientes sin complicaciones urológicas	Este estudio no evalúa la relación entre la BA y la función renal Valora sólo las características de los episodios de ITU Detecta y trata sistemáticamente la BA Emplea dos muestras de orina para el diagnóstico de BA
2006	Bandler N et al(160)	Prospectivo 617 pacientes Detección sistemática de BA No trataron los episodios de BA	Incidencia y resultados del no tratamiento de la BA ocurrida más allá de los tres meses posteriores al TxR	La detección de BA más allá de los tres meses postrasplante no identificó pacientes con subsecuente ITU sintomática grave. La detección podría no ser necesaria a partir de los tres meses postrasplante	Seguimiento seis meses. La definición de BA en mujeres no se ajusta a los criterios admitidos

## **2.12 Recomendaciones para la detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática en diferentes poblaciones, según las guías más recientes para el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática, de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.**

La necesidad de la detección y tratamiento sistemático de la BA debe sustentarse en el análisis de riesgo del paciente de desarrollar complicaciones urinarias o sistémicas a partir de la BA y de la capacidad potencial del tratamiento de prevenir estas complicaciones y cambiar el pronóstico.

La importancia de la detección y tratamiento sistemático de la BA es claro y está indicado en:

- **Mujeres embarazadas**, en quienes la identificación y el tratamiento adecuado de la BA en etapas precoces del embarazo, previene el desarrollo posterior de parto prematuro y PNF (AI) (7).
- **Individuos en los que se realice resección prostática transuretral.** (AI) (7).
- **Individuos en los que se realice un procedimiento urológico que produzca sangrado**, ya que el tratamiento de la BA en esta población previene el desarrollo posterior de bacteriemia y sepsis (AIII) (7).

En muchos sujetos la BA es un proceso dinámico, con resolución espontánea, reinfección y frecuente recurrencia precoz postratamiento (132, 146, 155, 162).

La detección y/o tratamiento de la BA no ha demostrado beneficios en (7, 132, 146, 163-165):

- Mujer joven premenopáusica (AI)
- Diabéticos (AI)
- Ancianos de la comunidad o provenientes de instituciones (AII)

- Pacientes con daño medular (AII)
- Pacientes portadores de sonda vesical de corta o prolongada duración (AI)

La detección y tratamiento de la BA no tiene indicación precisa, por escasa o falta de evidencia científica al respecto en pacientes:

- Portadores de trasplante de órgano sólido (CIII)
- Pacientes con infección por VIH (CIII)
- Trasplantados renales (CIII)

### **3. Justificación del estudio.**

La decisión de iniciar este estudio se basa en la ausencia de trabajos clínicos contundentes que demuestren el beneficio de la detección y tratamiento sistemático de la BA en trasplantados renales.

La falta de recomendación sobre el tema se manifiesta en las guías más recientes sobre abordaje de la BA que afirman que no pueden realizar recomendaciones precisas sobre el tratamiento o no de esta infección en sujetos trasplantados, puesto que no existen estudios fiables prospectivos y comparativos al respecto (7).

Las directrices de la Sociedad Americana de Nefrología sobre los cuidados del paciente trasplantado renal tampoco mencionan la necesidad o no de detección y tratamiento de la BA (161).

En otras publicaciones sobre la importancia y abordaje de la BA en receptores de TxR también existen discordancias. Algunos autores recomiendan la detección de la BA durante los primeros meses postrasplante (41). Otros, basados en estudios que demuestran la ausencia de efecto de la BA en la pérdida del injerto renal, afirman que la BA en trasplantados renales puede ser ignorada con seguridad (DIII) y no justifican la detección y tratamiento de la misma en esta población (100).

Otra justificación para emprender este estudio surgió de la experiencia clínica en la asistencia de pacientes trasplantados renales. Con frecuencia se recibían en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario 12 de Octubre consultas de los médicos que habitualmente realizan el seguimiento clínico de los pacientes con TxR, sobre la actitud a tomar cuando uno de estos presentaba BA. Con lo publicado en la literatura médica no se podía dar una respuesta científica sobre la potencial implicación clínica y la actitud a seguir en este escenario clínico.

#### **4. Hipótesis del estudio.**

Los trasplantados renales con episodios de BA detectada y tratada sistemáticamente tienen similar función del injerto renal, incidencia de PNF, y mortalidad, en los tres años posteriores al trasplante, que aquellos trasplantados que no presentan BA.

## **5. Objetivos.**

- Validar una estrategia de detección y tratamiento sistemático de BA en receptores de TxR.
- Comparar la incidencia de infección urinaria sintomática, PNF, evolución de la función del injerto renal, pérdida del injerto y mortalidad en los primeros tres años postrasplante; entre individuos que tuvieron BA (detectada y tratada sistemáticamente), y de aquellos que no presentaron BA.

### **Objetivos secundarios**

- Describir la incidencia de las distintas formas de ITU en los primeros tres años posteriores al TxR.
- Estimar los factores asociados al desarrollo de los distintos tipos de ITU en sujetos receptores de TxR.
- Evaluar la asociación entre BA y PNF, rechazo, función y pérdida del injerto.
- Comparar la evolución de la función del injerto renal en pacientes con y sin desarrollo de PNF.
- Estimar la asociación entre PNF y rechazo del órgano trasplantado.

## **6. Pacientes y métodos.**

El presente estudio se ha desarrollado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, España (adscrito a la Universidad Complutense de Madrid).

Es un hospital general de 1.300 camas, con servicios de múltiples especialidades médicas y quirúrgicas en el que se desarrolla desde 1976 un programa de trasplante de órganos sólidos que incluye corazón, riñón, hígado, páncreas e intestino. En este tiempo se han realizado más de 2.200 trasplantes renales y en 2006 ha sido el hospital de la Comunidad de Madrid en el que mayor número de trasplantes de órgano sólido se han realizado (166) y de los primeros en el global de los hospitales españoles (3). En la Unidad de TxR del hospital se han realizado 147 trasplantes renales en el 2006.

Se comunicó la intención de realizar el estudio a la Unidad de TxR del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre y se obtuvo la aprobación para desarrollarlo.

### **6.1 Reclutamiento de la cohorte**

Se reclutó una cohorte histórica inicial de 235 pacientes que recibieron TxR de forma consecutiva desde el 1 de enero de 2002 al 1 de octubre de 2004, en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Se realizó una revisión protocolizada y correlativa de las historias clínicas de la Unidad de TxR del Servicio de Nefrología y del Archivo del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Los datos recogidos de las historias clínicas se recolectaron en una planilla de registro para cada paciente (figura 10).

**Figura 10.**Planilla de registro para cada paciente.

Número identificador del paciente	Fecha del trasplante ...../...../.....	Sexo	Edad en el momento del trasplante			
Estado serológico antes del trasplante		Estado serológico postrasplante				
VHC..... PCR VHC..... VHB..... Estado VHB..... CMV.....		VHC..... PCR VHC..... VHB..... Estado VHB..... CMV.....				
<b>Tipo de trasplante</b>						
Doble riñón		Primer trasplante				
Hígado - riñón		Segundo trasplante				
Páncreas- riñón		Tercer trasplante				
Simple riñón						
<b>Enfermedad que motivo el trasplante</b>						
Glomerulonefritis Nefropatía diabética Nefroangioesclerosis Congénita Poliquistosis No filiada Otras:.....						
<b>Función del injerto renal – Parámetros</b>						
Meses postrasplante	1	3	6	12	24	36
Creatinina plasmática mg/dl						
Proteinuria g/l						
Proteinuria g/24 h						
Aclaramiento de creatinina ml/min.						



Régimen inmunosupresor						
Meses pos trasplante	1	3	6	12	24	36
Fármacos						
Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol						
Profilaxis antiviral (CMV)						
Tratamiento anticipado (CMV)						
Rechazo	Fecha	Tipo	Tratamiento	Evolución		
Si- No	...../...../.....			Cura Resistente		
Enfermedad CMV- Tipo	Valor de antigenemia	Fecha	Tratamiento	Evolución		
Cirugía del tracto urinario- Tipo	Fecha	Mes postrasplante de la cirugía	Número de cirugías	Evolución		
Nefrostomía	Número	Motivo	Fecha	Tiempo de permanencia (días)		
Sonda vesical	Número	Motivo	Fecha	Tiempo de permanencia (días)		
Total de episodios de ITU en 3 años	Total de BA en 3 años	Total de PNF en 3 años	Total de ITUs comunitarias			
Total de ITUs precoces	Total de BA precoz	Total de PNF precoces	Ingreso en el hospital	Días de ingreso		
Total ITUs de tardías	Total de BA tardía	Total de PNF tardías				
Total de ITU por el mismo microorganismo	Total de BU en 3 años	Total de sepsis en 3 años				
ITU recurrente	Total de BU precoz	Total de sepsis precoz				
ITU de repetición	Total de BU tardía	Total de sepsis tardías				
ITU pos BA	Total de ITU persistente en 3 años	Total ITU sintomática en 3 años				

Episodio infeccioso			
Número de identificación de paciente		BA	
Número de episodio		PNF	
Fecha del episodio		PNF con bacteriemia	
Precoz (Primeros seis meses postrasplante)		Fecha de la bacteriemia urológica	
Tardío (Después del 6º mes del trasplante)		Sepsis urológica	
Nosocomial		Bacteriemia urológica	
Comunitario		Cistitis	
		Asociado a catéter, sonda vesical o nefrostomía	
		Días de permanencia	
Tratamiento antibiótico previo al episodio			
Si - No	Antibiótico:	Dosis	Duración (días)
Requirió ingreso hospitalario			
Si- No		Días de ingreso:	
Microorganismo/s aislados en urocultivo			
Tratamiento del episodio			
Antibiótico	Dosis	Duración (días)	
Evolución del episodio			
Curación	Persistencia	Complicación	Muerte
Muerte		Fecha del fallecimiento	Causa

## **6.2 Población de estudio.**

La población seleccionada incluyó adultos con TxR y control posterior en la Unidad de TxR del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Adultos, trasplantados renales desde el 1 de Enero de 2002 hasta el 1 de enero de 2004 inclusive.
- Supervivencia del injerto y del paciente mayor a un mes postrasplante.
- Pacientes trasplantados y controlados postrasplante en el Hospital Universitario 12 de Octubre.
- Historia clínica disponible.

Criterios de exclusión:

- Embarazadas.
- Datos incompletos en la historia clínica.
- Seguimiento postrasplante en otro hospital.

## **6.3 Control de calidad de la información.**

Con el fin de disminuir el error por omisión de mención en la historia clínica, se corroboraron los resultados de los estudios microbiológicos y de laboratorio realizados en cada paciente pre y postrasplante durante los tres años de seguimiento con los existentes en la intranet del hospital, en donde se encuentran registrados todos los resultados de estudios microbiológicos y bioquímicos realizados en cada paciente. Se utilizó el programa SPSS como administrador de base de datos.

## 6.4 Procedimientos del estudio.

### 6.4.1 Pruebas y determinaciones analíticas.

A todos los pacientes que componen la cohorte se les realizaron los estudios pretrasplante mencionados en la tabla 18. Si procedía, se realizó: evaluación urológica, antígeno prostático específico en hombres mayores de 50 años, estudios digestivos, ecocardiograma, Mantoux, test de estrés cardíaco no invasivo (Gammagrafía con talio dipiridamol o ecocardio dobutamina), doppler carotídeo y aortoiliaco, serología para toxoplasma, rubéola, evaluación dental, psiquiátrica y colonoscopia en mayores de 50 años.

**Tabla 18.** Estudios pretrasplante realizados a los pacientes

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Revisión del régimen de vacunación, examen físico completo y en las mujeres examen ginecológico</li><li>▪ ECG, radiografía de tórax y abdomen, ecografía abdominal</li><li>▪ Determinaciones analíticas pretrasplante: hemograma, estudio de coagulación, bioquímica completa, grupo sanguíneo ABO, serologías frente a VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, VHS, VVZ y test de sífilis</li><li>▪ Tipaje HLA: A, B, DR</li><li>▪ Investigación de anticuerpos anti-HLA</li><li>▪ Urocultivo</li></ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 6.4.1.1 Colocación de catéteres urinarios.

Después del trasplante, en todos los pacientes se colocó un catéter uretral que fue retirado entre el tercer y cuarto día postquirúrgico. En los sujetos que lo requirieron se registró el tiempo de permanencia de la nefrostomía o sonda vesical de larga duración.

#### 6.4.1.2 Profilaxis antibiótica.

Todos los pacientes que componen la cohorte recibieron profilaxis antibiótica con cefazolina 2 g intravenoso durante la cirugía del trasplante. La profilaxis postoperatoria consistió en la administración de cotrimoxazol durante los primeros tres a seis meses después del trasplante (160/800 mg tres veces a la semana en días alternos) para la prevención de la infección bacteriana, neumonía por *Pneumocistis jiroveci* y Toxoplasmosis.

#### 6.4.1.3 Profilaxis, tratamiento anticipado o tratamiento antiviral.

Los receptores con serología negativa frente a CMV de órgano de donante positivo recibieron profilaxis con ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral durante los primeros tres meses. En el caso de donantes y receptores con serología positiva para CMV se administró a los trasplantados en 2002 profilaxis y a los trasplantados en 2003 tratamiento anticipado según el valor de la antigenemia para CMV realizada periódicamente postrasplante. La enfermedad por CMV se diagnosticó según los criterios establecidos (167) y recibieron tratamiento con ganciclovir intravenoso.

#### 6.4.1.4 Tratamiento Inmunosupresor.

Los pacientes recibieron diferentes protocolos de inducción y mantenimiento de tratamiento inmunosupresor (tabla 19).

**Tabla 19.**Regímenes inmunosupresores

<p><b>Prednisona asociado a una de las siguientes opciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tacrolimus y micofenolato / azatioprina / rapamicina / ciclosporina</li><li>▪ Ciclosporina y micofenolato / rapamicina</li><li>▪ Micofenolato y rapamicina</li><li>▪ Tacrolimus, ciclosporina y rapamicina</li><li>▪ Tacrolimus, micofenolato y azatioprina / rapamicina</li><li>▪ Tacrólimus/ ciclosporina</li><li>▪ Tacrólimus y FTY 720</li><li>▪ Ciclosporina y FTY 720</li></ul>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En los pacientes entre 20 y 55 años que recibieron su primer trasplante, y en ausencia de factores de riesgo, se utilizó con mayor frecuencia ciclosporina y tacrolimus asociado a mofetil micofenolato o sirolimus y prednisona, valorando la suspensión a mediano plazo.

En los pacientes con riesgo inmunológico (como hipersensibilizados o segundos y terceros trasplantes) se utilizó tacrolimus asociado a mofetil micofenolato o sirolimus asociado con prednisona y antitimoglobulina (ATG).

En sujetos con VHC y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para este virus se utilizó con más frecuencia ciclosporina asociado con sirolimus y antiCD-25, y cuando el donante presentaba riesgo nefrológico micofenolato asociado a sirolimus, prednisona, ATG o antiCD-25.

Los fármacos inmunosupresores se utilizaron con las siguientes dosis: prednisona: 250 mg/Kg. en el momento de inducción de la anestesia y 250 mg/Kg. en bolo en el momento de reperfusión. A partir del primer día postrasplante la dosis utilizada fue de 0,5 mg/kg.

Tacrolimus 0,05-0,15 mg/Kg., micofenolato 500 a 1 g/12 h, ciclosporina 10 mg/Kg., azatioprina 1,5 mg/Kg. y rapamicina 5 mg/24 h.

Se realizó ajuste de las dosis si las características del paciente lo requerían. El nivel plasmático de tacrolimus, micofenolato, ciclosporina y sirolimus fue determinado según los rangos terapéuticos poblacionales establecidos para cada uno en el centro de estudio. Sirolimus y tacrolimus se determinaron mediante enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA). El rango terapéutico para sirolimus se consideró de 12-20 ng/mL y entre 4-12 ng/mL si el paciente recibía inhibidor de la calcineuria. El rango terapéutico de tacrolimus se estableció en 10-15 ng/mL para la inducción y 5-10 ng/mL para el mantenimiento.

Los niveles de ciclosporina se determinaron por inmunoensayo fluorescente (FPIA) y el rango terapéutico considerado fue de 100-300 ng/mL

en la inducción y de 50-200 ng/mL para el mantenimiento. Por último, los niveles de micofenolato se determinaron por enzimoimmunoensayo homogéneo (EMIT), considerando un rango terapéutico de 2-4 microgramos/mL.

**6.4.1.5 Visitas y seguimiento.**

Se realizó el siguiente control en el postrasplante: visitas programadas quincenalmente en el primer trimestre, mensualmente entre el cuarto y el duodécimo mes, cada dos meses entre los 12 y 18 meses y una vez por trimestre a partir de los 18 meses posteriores al trasplante, hasta el mes 36 postrasplante inclusive. En cada visita se realizó anamnesis y examen físico completo. Se solicitaron análisis y determinaciones de laboratorio y se registraron en una planilla para cada paciente (figura 11).

**Figura 11.** Planilla de registro en cada visita.

<b>Número que identifica al paciente:</b> .....
<b>Fecha de la visita:</b> ...../...../.....
<b>Datos clínicos:</b> .....
.....
.....
.....
<b>Exploración física:</b> .....
.....
.....
.....
<b>Peso:</b> ..... <b>Tensión arterial:</b> ..... <b>mmHg Frecuencia cardiaca:</b> .....
<b>Temperatura:</b> ..... <b>°C Frecuencia respiratoria:</b> .....

(Continuación figura 11).

Analítica		
Sangre	SMAC/ Nefrología	Orina
Hematíes Hemoglobina Hematocrito VCM HCM Leucocitos Fórmula Neutrófilos: Linfocitos: Monocitos: Basófilos: Eocinófilos: Plaquetas: VSG	Glucemia Acido úrico Ca <sup>++</sup> P Na <sup>++</sup> K pH CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> CO <sub>2</sub> Fe Nivel CyA:    Micofenolato:    Tacrolimus: Creatinina CCr Colesterol Triglicéridos	Diuresis Creatinina Aclaramiento de creatinina Proteinuria Na <sup>++</sup> K Ca <sup>++</sup> P Acido úrico Sedimento  VIH:  Urocultivo:
Otros datos analíticos, serológicos y morfológicos		
Efectos secundarios de la medicación		
Comentario (Problemas y plan)		
Tratamiento		
Dieta		
Dosis Prednisona Ciclosporina Tacrolimus Micofenolato Azatioprina Fosfato monosódico		
Fecha de la próxima visita		
Estudios solicitados para la próxima visita		



#### **6.4.1.6 Análisis y determinaciones de laboratorio solicitados en cada visita.**

Independientemente de la presencia o no de clínica miccional, en cada visita programada se solicitó un urocultivo (detección sistemática de la BA). El mismo fue recolectado por el paciente, en condiciones de máxima asepsia, según la técnica de “chorro medio” según la recomendación de los Protocolos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (151). En mujeres, si el primer urocultivo resultaba con crecimiento bacteriano se telefoneaba a la paciente para que recolectara la segunda muestra de orina.

El urocultivo, la realización de tipificación y antibiograma, se procesó en el Servicio de Microbiología del Hospital según técnica habitual (151).

Se solicitó analítica completa incluyendo: hemograma, glucemia, creatinina plasmática (mg/dl), proteinuria (g/dl) y (g/24h), aclaramiento de creatinina en orina (mL/min.) y nivel plasmático de fármacos inmunosupresores. Si el paciente presentó fiebre, se solicitó también hemocultivo.

#### **6.5 Definición de variables.**

El diagnóstico de ITU se realizó según las siguientes definiciones:

BA:

- $>10^5$  UFC/mL del mismo organismo aislado en dos muestras de orina espontánea consecutivas, en mujeres asintomáticas (7).
- $>10^5$  UFC/mL de un organismo aislado en una muestra de orina espontánea, en hombres (7).
- $>10^2$  UFC/mL de un organismo aislado en una muestra de orina por sondaje, en hombres y mujeres (7).

Infección urinaria sintomática:

- Baja, Síndrome miccional agudo o cistitis (disuria, polaquiuria, tenesmo miccional), sin fiebre, dolor lumbar, con crecimiento de microorganismo en urocultivo con recuento significativo de colonias (93).
- Alta o PNF: dolor lumbar y puño-percusión positiva, con o sin síntomas sistémicos como fiebre, y crecimiento bacteriano en urocultivo con recuento significativo de colonias (93).

Curación: ausencia de síntomas y urocultivo estéril realizado dos semanas después de finalizado el tratamiento antibiótico adecuado.

Reinfección: aislamiento de un microorganismo distinto al causante de la infección original o el mismo con distinto perfil de susceptibilidad antibiótica. Excepcionalmente, el mismo microorganismo en urocultivo realizado dos semanas o más después de finalizado el tratamiento (143).

Infección urinaria persistente o recaída: aislamiento del mismo microorganismo (con el mismo patrón de sensibilidad) causante de la infección original, en urocultivo realizado dentro de las dos semanas posteriores a finalizar el tratamiento antibiótico adecuado. Representa persistencia del microorganismo (143).

Infección recurrente: presencia de más de dos episodios en seis meses o más de tres episodios en un año (143).

Infección de repetición: presencia de tres o más episodios de ITU (excepto ITU persistente) en un año (93).

Bacteriemia de origen urinario: presencia de BA o ITU sintomática asociada a hemocultivo con crecimiento del mismo microorganismo y con el mismo patrón de sensibilidad antibiótica que el aislado en urocultivo.

Sepsis de origen urinario: sepsis con o sin síntomas urinarios y desarrollo del mismo microorganismo en hemocultivo y urocultivo (168).

Cirugía del tracto urinario: cualquier intervención quirúrgica en el tracto urinario, posterior al trasplante.

Nº de cirugías del tracto urinario: variable cuantitativa posteriormente recodificada según fuesen una, dos o más cirugías.

Nefrostomía: se consideró una variable cualitativa.

Sonda vesical: se consideró una variable cualitativa.

Profilaxis antibiótica: se consideró una variable cualitativa.

Tiempo de permanencia de la nefrostomía: cuantitativa en días, posteriormente recodificada en dos categorías: mayor y menor a 30 días.

Tiempo de permanencia de sonda vesical: cuantitativa en días, posteriormente recodificada en tres categorías: hasta siete días, más de 7 días.

Duración de la profilaxis antibiótica con cotrimoxazol: cuantitativa en días. Posteriormente recodificada en dos categorías: tres meses y más de tres meses.

Primer TxR: primer TxR que recibe el paciente. Se consideró una variable cualitativa.

Segundo TxR: segundo TxR que recibe el paciente, se consideró una variable cualitativa.

Estado serológico frente a VHB, VHC, CMV pretrasplante, se consideraron variables cualitativas.

Las infecciones urinarias micóticas y virales no se incluyeron en el estudio puesto que el mismo estuvo dirigido a la BA.

Los pacientes con ITU sintomática o BA recibieron tratamiento antibiótico a elección del médico tratante y obtenido el antibiograma se corrigió el mismo si fue necesario. Todos los pacientes con episodios de BA fueron tratados.

Los antibióticos que se utilizaron en los pacientes de la cohorte fueron: ciprofloxacino 500 mg/12 h, fosfomicina 500 mg/8h, amoxicilina-clavulánico 500 mg-1g/8h, trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg/12h, amoxicilina 500 mg-1 g/8 h, ampicilina 500 mg/6h, cefuroxima 500 mg/8h, vía oral y en los casos de administración intravenosa: ceftriaxona 1g/24h, ceftazidima 1g/8 h, imipenem 500-1g/ 8h y vancomicina 1g/12 h. La duración del tratamiento antibiótico fue de siete a 10 días si se trataba de cistitis o BA y de 14 días si se trataba de PNF.

Función del injerto y supervivencia del injerto a medio plazo.

Se determinó la función del injerto mediante la medición de los siguientes parámetros de laboratorio: creatinina plasmática (mg/dl), proteinuria (g/l) (g/24 h) y aclaramiento de creatinina (mL/min.) en orina al mes 1º, 3º, 6º, 12º, 24º y 36º meses postrasplante. Se consideró pérdida de la función del injerto al nuevo requerimiento de diálisis.

Episodios de rechazo.

Los episodios de rechazo se valoraron y atendieron siguiendo las recomendaciones de las Guías Europeas de TxR (169). Se sospechó episodio de rechazo agudo en los sujetos con función renal estable que presentaron elevación rápida, en uno o dos días de la creatinina plasmática mayor al 10-15% sobre la cifra basal, con o sin disminución de la diuresis, molestias en el injerto o fiebre en ausencia de otras causas obvias de disfunción aguda del injerto. Se confirmó por biopsia cuando fue posible.

El tratamiento del rechazo agudo consistió en corticoides en bolo intravenoso durante cinco días, seguido de ATG si el episodio era resistente a corticoides (manifestado como persistencia o exacerbación del nivel de creatinina después del bolo o no mejoría del parámetro histológico).

## **6.6 Consideraciones estadísticas.**

### **6.6.1 Descripción de los datos.**

Las variables cualitativas o no numéricas se describieron mediante distribución de frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas o cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (media o mediana) acompañadas de una medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). Se presentaron también datos descriptivos de cada grupo de interés.

### **6.6.2 Estudio de la función del injerto renal.**

La posible influencia de la BA, ITU o PNF sobre la función del injerto se valoró mediante un análisis de varianzas de medidas repetidas (ANOVA) empleando como parámetros creatinina plasmática (mg/dl), proteinuria (gr/l) y en (gr/24 h) y aclaramiento de creatinina (mL/min.).

Inicialmente se valoró la evolución postrasplante de estas variables analíticas al 1, 3, 6, 12, 24 y 36 después del TxR. Esta posible tendencia se contrastó mediante un análisis de varianzas de medidas repetidas (ANOVA).

Posteriormente se comparó dichas tendencias evolutivas entre los grupos de interés, (pacientes que presentaron BA y recibieron tratamiento antibiótico adecuado y pacientes que no presentaron BA) mediante un ANOVA de medidas repetidas, considerando la BA como efecto grupo. En ambos casos se consideró como significativo un grado de significación asociado inferior a 0,05.

Después se subdividió cada grupo según el número de episodios de BA que desarrollaron en el período de seguimiento del estudio en: pacientes que tuvieron un episodio de BA y recibieron tratamiento antibiótico adecuado, pacientes que tuvieron entre dos y cinco episodios de BA y recibieron tratamiento antibiótico adecuado, pacientes que tuvieron más de cinco episodios de BA y recibieron tratamiento antibiótico adecuado y se compararon (incluyendo el grupo que no presentó BA) mediante un ANOVA de medidas repetidas, considerando el número de episodios de BA como efecto grupo. Se consideró en todos los casos como significativos un grado de significación asociado inferior a 0,05. La misma categorización de grupos y análisis estadístico se aplicó para ITU y para PNF. Para esta última sólo se consideraron dos grupos (pacientes que desarrollaron o no PNF y recibieron tratamiento antibiótico adecuado).

#### **6.6.3 Estudio de factores de riesgo para desarrollar bacteriuria asintomática y pielonefritis.**

Inicialmente se realizó un análisis univariante mediante la técnica de regresión logística para valorar aquellas variables consideradas *a priori* como posibles factores de riesgo y obtener así una estimación del mismo. Los *odds ratios* se calcularon para cada uno y se presentaron junto con sus intervalos de confianza de Wald al 95%.

Se contemplaron como factores potenciales de desarrollo de BA las variables mostradas en la tabla 20.

**Tabla 20.** Variables consideradas como factores potenciales de desarrollo de BA.

Variables	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primer TxR</li> <li>▪ Segundo TxR</li> <li>▪ Glomerulonefritis</li> <li>▪ Nefropatía intersticial crónica</li> <li>▪ Nefropatía diabética</li> <li>▪ Nefroangioesclerosis</li> <li>▪ Congénita</li> <li>▪ Poliquistosis</li> <li>▪ No filiada</li> <li>▪ Edad &lt; 60 y ≥ 60 años</li> <li>▪ Sexo</li> <li>▪ VHB positivo</li> <li>▪ VHC positivo</li> <li>▪ CMV positivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trasplante simple riñón</li> <li>▪ Trasplante hígado riñón</li> <li>▪ Trasplante doble riñón</li> <li>▪ Duración de la profilaxis antibiótica (tres meses)</li> <li>▪ Cirugía del tracto urinario</li> <li>▪ N° de cirugía del tracto urinario (≤ o &gt; 2)</li> <li>▪ Nefrostomía</li> <li>▪ Tiempo de permanencia de la nefrostomía (≤ o &gt; 1 mes)</li> <li>▪ Sonda vesical</li> <li>▪ Tiempo de permanencia de la sonda vesical (≤ o &gt; 7 días)</li> <li>▪ Enfermedad CMV</li> </ul>

En una segunda fase se completó el estudio con un análisis multivariante de regresión logística, considerando tanto aquellos factores de riesgo con resultado significativo (o una significación para la  $\chi^2$  de Wald  $\leq 0,20$ ) en el estudio univariante como aquellos que tenían cierto interés o relevancia dentro de los objetivos del estudio.

En la búsqueda de un modelo final, dada la cantidad de factores considerados se compaginaron tanto el uso inicial de una selección por pasos (*stepwise*) con el fin de destacar los factores más relevantes, identificar aquellos conjuntos significativos entre las posibles variables y evitar la confusión en el modelo debido a supuestas relaciones entre ellas. Dado que el método determina la significación del efecto de una variable en presencia de las que ya están en el modelo ( $\chi^2$  *escores*), como la inclusión/exclusión a tenor de criterios clínicos (una variable puede tener sentido estadístico pero no relevancia clínica) y los propios del estudio según las hipótesis iniciales, eligiendo como modelo final el de mayor sentido estadístico (valoración de la capacidad predictiva mediante el área bajo la curva ROC a través de su estimación mediante el estadístico) y clínico (coherencia de los modelos).

El análisis estadístico se realizó con la colaboración de la Unidad de Investigación y Epidemiología Clínica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

## **6.7 Consideraciones éticas.**

El estudio fue realizado de acuerdo a los Principios de Buena Práctica Clínica (Declaración de Helsinki (170)), las Regulaciones Locales Españolas y la Agencia Española de Protección de Datos. Y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre.



## **7. Resultados.**

Los resultados del presente estudio se presentan en los siguientes apartados:

- Características de la cohorte
- Estudio de la BA
- Estudio de la ITU global (sintomática y asintomática)
- Estudio de la PNF

### **7.1 Características de la cohorte.**

Se analizaron las historias clínicas de 235 pacientes que recibieron consecutivamente un TxR. En el análisis final se incluyeron 189 sujetos 75 (39,68%) mujeres y 114 (60,32%) varones.

Se excluyeron de la cohorte inicial 46 (19,57%) pacientes. Las causas de exclusión fueron las siguientes: historia clínica incompleta (25 sujetos); supervivencia del injerto inferior a un mes (12 sujetos); seguimiento postrasplante en otro centro (7 sujetos); y supervivencia del paciente menor de un mes (2 sujetos).

Las características de la población analizada se muestran en la tabla 21.

Los regímenes inmunosupresores utilizados se muestran en la tabla 22.

**Tabla 21.** Características demográficas de la población analizada.

Descripción	Nº - (%)
Sexo femenino	75 (39,68%)
Sexo masculino	114 (60,32%)
Número de trasplantes	189 (100%)
Edad del receptor	Media 49 años. Rango: 20-78 años
<b>Estado serológico previo al trasplante:</b>	
CMV positivo	169 (89,42%)
Hepatitis B seropositivo	26 (13,76%)
Hepatitis C seropositivo	16 (8,47%)
VHC con PCR positivo	11 (5,82%)
<b>Tipo de trasplante:</b>	
Donante cadavérico	189 (100%)
Primer trasplante renal	168 (88,89%)
Segundo trasplante renal	21 (11,11%)
Trasplante simple riñón	169 (89,42 %)
Trasplante doble riñón	18 (9,52%)
Trasplante páncreas - riñón	1 (0, 53%)
Trasplante hígado - riñón	1 (0,53 %)
<b>Enfermedad renal que motivó el trasplante:</b>	
Glomerulonefritis	46 (24,34%)
Nefropatía intersticial crónica.	28 (14,81%)
Nefropatía diabética	26 (13,76%)
Nefroangioesclerosis	22 (11,64%)
Congénita	4 (2,12%)
Poliquistosis	20 (10,58%)
No filiada	36 (19,05%)
Otras*	7 (3,70%)
*Riñón único no funcionante, Síndrome de Söjgren, Lupus y Amiloidosis.	
Enfermedad por CMV	17 (8,99%)
Proflaxis ATB con cotrimoxazol (tres meses)	189 (100%)
Cirugía del tracto urinario postrasplante	32 (16,93%)

**Tabla 22.** Regímenes inmunosupresores administrados por paciente.

Régimen inmunosupresor	Número de sujetos	(%)
Prednisona, tacrolimus y micofenolato	100	53
Ciclosporina y rapamicina	17	8,9
Prednisona, ciclosporina y micofenolato	15	7,9
Prednisona, tacrolimus y azatioprina	14	7,4
Prednisona, tacrolimus y rapamicina	12	6,3
Prednisona, tacrolimus, micofenolato y azatioprina	10	5,2
Prednisona, tacrolimus y ciclosporina	4	2,1
Prednisona, ciclosporina y FTy 720	4	2,1
Prednisona, ciclosporina	4	2,1
Prednisona, ciclosporina y rapamicina	3	1,5
Prednisona, micofenolato y rapamicina	3	1,5
Prednisona, tacrolimus, micofenolato y rapamicina	1	0,5
Prednisona, tacrolimus y FTy 720	1	0,5
Prednisona, tacrolimus, ciclosporina y rapamicina	1	0,5

## 7.2 Estudio de la bacteriuria asintomática.

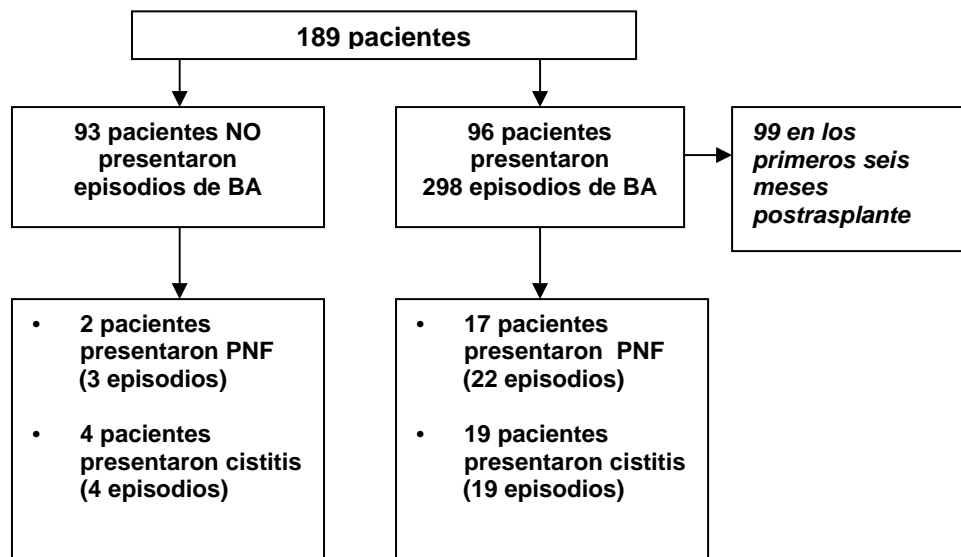
### 7.2.1 Frecuencia de bacteriuria asintomática y microorganismos causantes.

De los 189 pacientes que componen la cohorte 93 (49,21%) no presentaron BA y 96 (50,79 %) sí.

Los 96 sujetos que desarrollaron BA tuvieron un total de 298 episodios, 99 de estos episodios correspondieron a BA que ocurrieron en los primeros seis meses después del trasplante (BA precoz) y 199 a partir del sexto mes postrasplante (BA tardía). De los 96 pacientes que presentaron BA 17 presentaron 22 episodios de PNF y 19 pacientes 19 cistitis. Por otra parte, de los 93 pacientes que no presentaron BA en los 36 meses de seguimiento, dos pacientes presentaron tres episodios de PNF y cuatro pacientes cuatro episodios de cistitis (Figura 12).

La incidencia global en la cohorte fue de 52 episodios de BA por 100 pacientes y año (298 episodios en 189 sujetos a lo largo de 36 meses de seguimiento).

**Figura 12.** Distribución de episodios por pacientes.



De los 96 pacientes que presentaron BA, 36 presentaron un episodio de BA, 45 entre dos y cinco episodios y 15 sujetos presentaron más de cinco episodios de BA en los 36 meses de seguimiento.

Las bacterias más frecuentes aisladas en orina en los episodios de BA se muestran en la tabla 23.

**Tabla 23.** Microorganismos causantes de BA

Bacteria	Frecuencia (nº)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	200	58,31
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	11,08
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	9,33
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18	5,25
<i>Proteus mirabilis</i>	12	3,50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	2,33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	2,04
<i>Morganella morganii</i>	6	1,75
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5	1,46
<i>Enterococcus faecium</i>	5	1,46
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0,58
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0,58
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0,58
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0,58
<i>Stenotrophomona maltophila</i>	2	0,58
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	0,29
<i>Streptococcus gordonii</i>	1	0,29

### 7.2.2 Características de la cohorte.

Las características demográficas de la población con BA tratadas con antibióticos y sin desarrollo de BA resultaron similares y se muestran comparativamente en la tabla 24.

**Tabla 24.** Comparación de las características de la población estudiada.

Descripción	Pacientes sin BA	Pacientes con BA	p
Pacientes	93	96	0,859
Sexo femenino	22	53	1
Sexo masculino	71	43	1
Edad del receptor (media)	49	49	0,946
Estado serológico del receptor previo al trasplante:			
CMV positivo	85	84	0,275
Hepatitis B seropositivo	15	11	0,470
Hepatitis C seropositivo	9	7	0,744
Tipo de trasplante:			
Primer trasplante renal	86	83	0,275
Segundo trasplante renal	8	13	0,470
Trasplante simple riñón	84	85	0,275
Trasplante doble riñón	13	5	0,955
Trasplante páncreas -riñón	1	1	0,468
Trasplante hígado- riñón	1	1	0,468
Enfermedad renal que motivó el trasplante:			
Glomerulonefritis	17	29	0,838
Nefropatía Intersiticial	10	18	0,184
Nefropatía diabética	13	13	0,896
Nefroangioesclerosis	13	9	0,752
Congénita	3	1	0,585
Poliquistosis	11	9	0,752
No filiada	21	15	0,307
Proflaxis ATB con cotrimoxazol (tres meses)	93	96	0,468
Cirugía del tracto urinario postrasplante	11	21	0,101
Enfermedad CMV	5	12	0,149

### 7.2.3 Bacteriuria asintomática y complicaciones. Análisis de frecuencias.

De los 96 (50,79% de la cohorte) pacientes que presentaron BA y recibieron tratamiento antibiótico, 36 sujetos desarrollaron ITU sintomática, 16 ITU persistente, 17 PNF, 19 cistitis y 22 rechazo agudo. De los 93 (49,21% de la cohorte) pacientes que no presentaron BA en los 36 meses de seguimiento, seis desarrollaron ITU sintomática, dos pacientes tres episodios de PNF, cuatro pacientes cuatro cistitis, 15 rechazo agudo y ninguno ITU persistente.

La presencia de episodios de BA se asoció con mayor frecuencia a episodios de ITU sintomática ( $p = 0,0004$ ), ITU persistente ( $p < 0,0001$ ) y PNF ( $p < 0,0009$ ).

El análisis de frecuencias comparando los pacientes con y sin desarrollo de BA se resume en la tabla 25.

**Tabla 25.** Análisis de frecuencia de eventos (PNF, ITU persistente, ITU sintomática y PNF) en pacientes con y sin BA.

Factor	Sin BA	Con BA	p
Sin PNF	91	79	0,0009
Con PNF	2	17	
Sin ITU persistente	93	80	0,0001
Con ITU persistente	0	16	
Sin ITU sintomática	87	60	0,0004
Con ITU sintomática	6	36	

Los pacientes se agruparon según el número de episodios de BA que presentaron como se muestra en la tabla 26.

**Tabla 26.** Grupos de pacientes según el número de episodios de BA que desarrollaron.

Grupos	Episodios de BA	Nº de pacientes
0	0	93
1	1	36
2	Entre 2 y 5	45
3	> 5	15

No se demostró asociación entre la presencia de un solo episodio de BA durante el seguimiento y el desarrollo de ITU sintomática, ITU persistente, PNF ni rechazo ( $p > 0,05$ ).

El análisis comparativo de los grupos de pacientes que presentaron entre dos y cinco, y más de cinco episodios de BA, con el grupo de pacientes que presentó un solo episodio de BA y los que no presentaron BA, mostró que la presencia de dos o más episodios de BA se asoció al desarrollo de ITU sintomática (Riesgo relativo: 1,28 Intervalo: 1,06 a 1,54;  $p = 0,002$ ), persistente (Riesgo relativo: 1,21 Intervalo: 1,06 a 1,38;  $p = 0,0001$ ) y PNF (Riesgo relativo: 1,11 Intervalo de confianza: 1,01 a 1,22;  $p = 0,005$ ).

#### **7.2.3.1 Asociación entre bacteriuria asintomática y pielonefritis**

El análisis multivariante de regresión logística realizado para la búsqueda de los factores asociados a PNF mostró que la presencia de entre dos y cinco o más de cinco episodios de BA tratada con antibióticos se asoció de manera significativa con la presencia de PNF ( $p = 0,0175$  y  $p = 0,0080$  respectivamente). Ver apartado 7.4.5.

#### **7.2.3.2 Asociación entre bacteriuria asintomática y rechazo**

El análisis univariante mostró diferencia significativa en cuanto a la presencia de al menos un episodio de BA ( $p < 0,0193$ ), presencia de entre dos y



cinco episodios de BA ( $p < 0,0021$ ) y presencia de más de cinco episodios de BA ( $p < 0,0005$ ). No se demostró diferencias en cuanto a edad, sexo, tipo de trasplante, enfermedad que motiva el trasplante, infección por CMV, VEB, VHB, VHC, enfermedad por CMV, presencia de cirugía del tracto urinario postrasplante.

El análisis multivariante también mostró que la presencia de más de cinco episodios de BA representó un factor independiente asociado al rechazo agudo (OR = 3,467; Intervalo de confianza 1,074 a 11,186;  $p < 0,0375$ ), pero no se demostró asociación del rechazo con la presencia de un episodio de BA, tipo de trasplante o presencia de entre dos y cinco episodios de BA (Tabla 27 y 27.1).

**Tabla 27.** Factores asociados al desarrollo de rechazo. Análisis univariante.

Variable	OR	IC 95 %	p
Edad ( $\leq$ o $>60$ años)	0,959	0,493 - 1,864	0,901
Estado serológico previo al trasplante:			
VHB positivo	0,673	0,292 - 1,532	0,353
VHC positivo	0,734	0,262- 2,060	0,557
CMV positivo	0,520	0,198 - 1,367	0,184
Tipo de trasplante:			
Trasplante simple riñón	0,520	0,198 - 1,367	0,184
Trasplante hígado- riñón	0,968	0,060 - 15,713	0,982
Trasplante doble riñón	2,879	0,883 - 9,393	0,079
Primer trasplante renal	0,750	0,300 - 1,874	0,538
Segundo trasplante renal	1,686	0,587- 4,843	0,331
Enfermedad renal que motivó el trasplante:			
Glomerulonefritis	1,935	0,977- 3,830	0,058
Nefropatía intersticial crónica	0,058	0,833 - 4,403	0,126
Nefropatía diabética	0,964	0,421 - 2,206	0,930
Nefroangioesclerosis	0,771	0,304 - 1,957	0,584
Congénita	0,316	0,032 - 3,092	0,322
Poliquistosis	0,771	0,304 - 1,957	0,584
No filiada	0,635	0,305 - 1,324	0,225
Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol (tres meses)	1,105	0,952 - 1,283	0,189
Nº de cirugía del tracto urinario postrasplante ( $> 2$ )	2,087	0,944 - 4,617	0,069
Nº de cirugías del tracto urinario postrasplante ( $\leq 2$ )	2,120	1,020 - 4,410	0,064
Permanencia de la nefrostomía ( $>$ un mes)	1,375	0,527- 3,588	0,515
Permanencia de la nefrostomía ( $\leq$ un mes)	1,031	0,987- 1,077	0,169
Permanencia sonda vesical ( $> 7$ días)	1,957	0,174 - 1,957	0,586
Permanencia de sonda vesical ( $\leq 7$ días)	1,020	0,955 - 1,090	0,556
Enfermedad CMV	2,513	0,849 - 7,438	0,096

<i>(Continuación tabla 27)</i>			
1 episodio de BA	1,686	0,994 - 2,541	0,0193
Entre 2 y 5 episodios de BA	7,836	1,994 - 8,514	0,0021
Más de 5 episodios de BA	22,746	3,894 - 32,864	0,0005

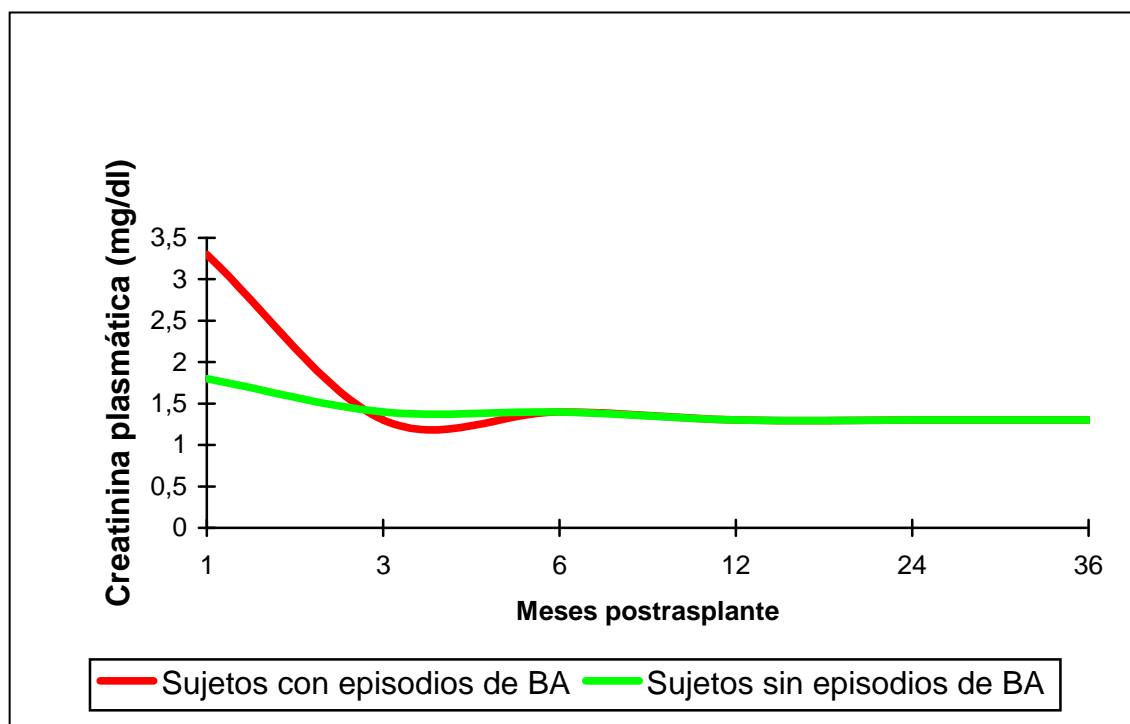
**Tabla 27.1** Factores asociados al desarrollo de rechazo. Análisis multivariante.

Variable efecto	OR	IC	p
> 5 episodios de BA vs. 0	3,467	1,074 - 11,186	0,0375
2-5 episodios de BA vs. 0	1,300	0,520 - 3,249	0,5745
1 episodio de BA vs. 0	1,255	0,465 - 3,389	0,6538

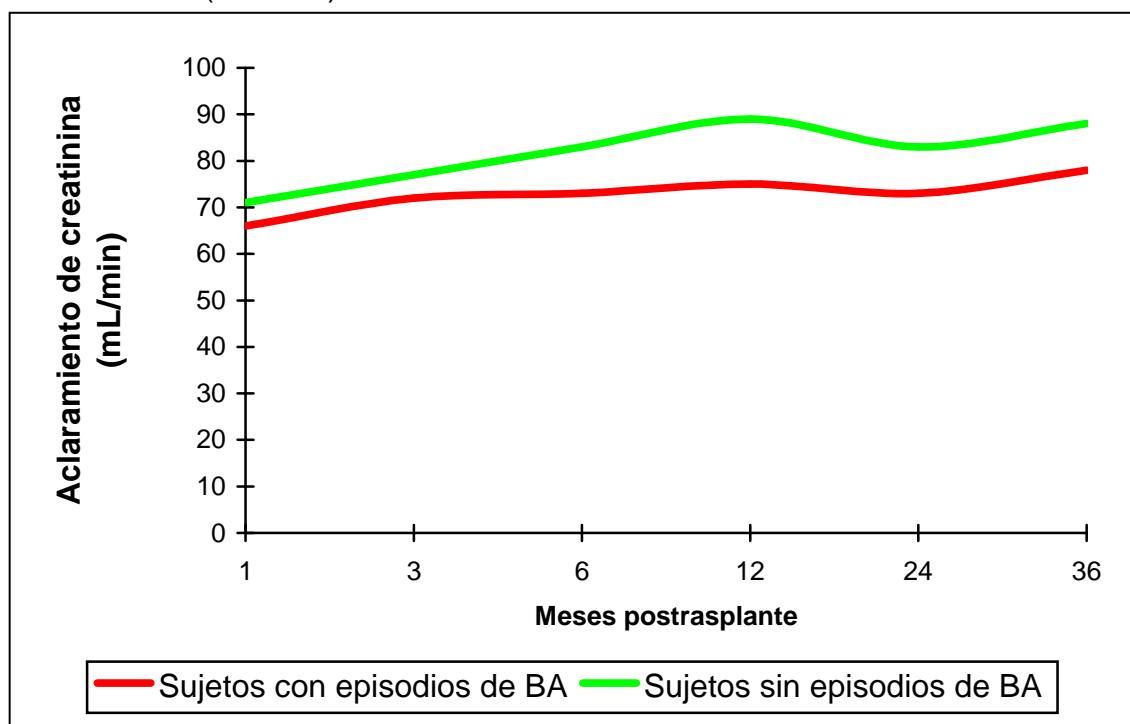
### 7.2.3.3 Influencia de la bacteriuria asintomática en la función del injerto renal a medio plazo.

Los pacientes con BA tratada sistemáticamente, comparados con los que no desarrollaron BA, no presentaron diferencias en la evolución de función renal del injerto medido durante los 36 meses posteriores al trasplante, según los parámetros inicialmente establecidos: proteinuria medida en g/l ( $p = 0,1435$ ) y proteinuria medida en g/24h. ( $p = 0,5352$ ), creatinina plasmática mg/dl ( $p = 0,4177$ ) y aclaramiento de creatinina mL/min al mes 3, 6, 12, 14 y 36 meses de seguimiento ( $p = 0,7509$ ). Estudio de medidas repetidas de análisis de la varianza (ANOVA) (Figuras 13, 14, 15 y 16).

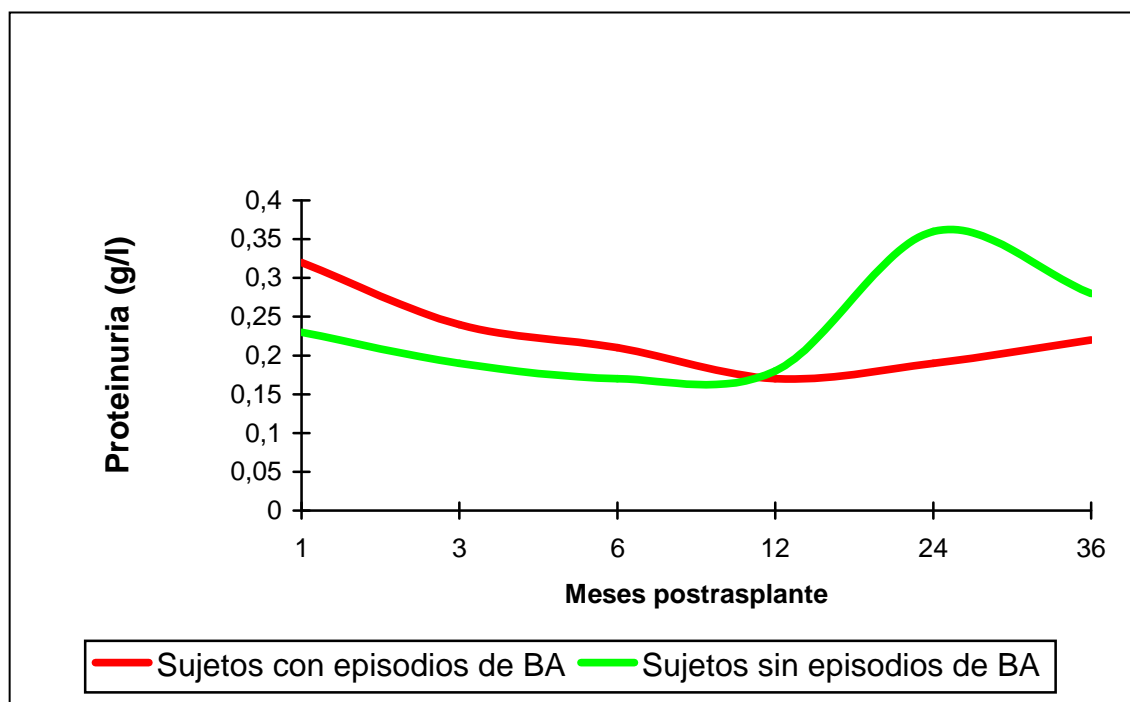
**Figura 13.** Relación de la BA y la función renal del injerto durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte, medida en forma de creatinina plasmática (mg/dl).



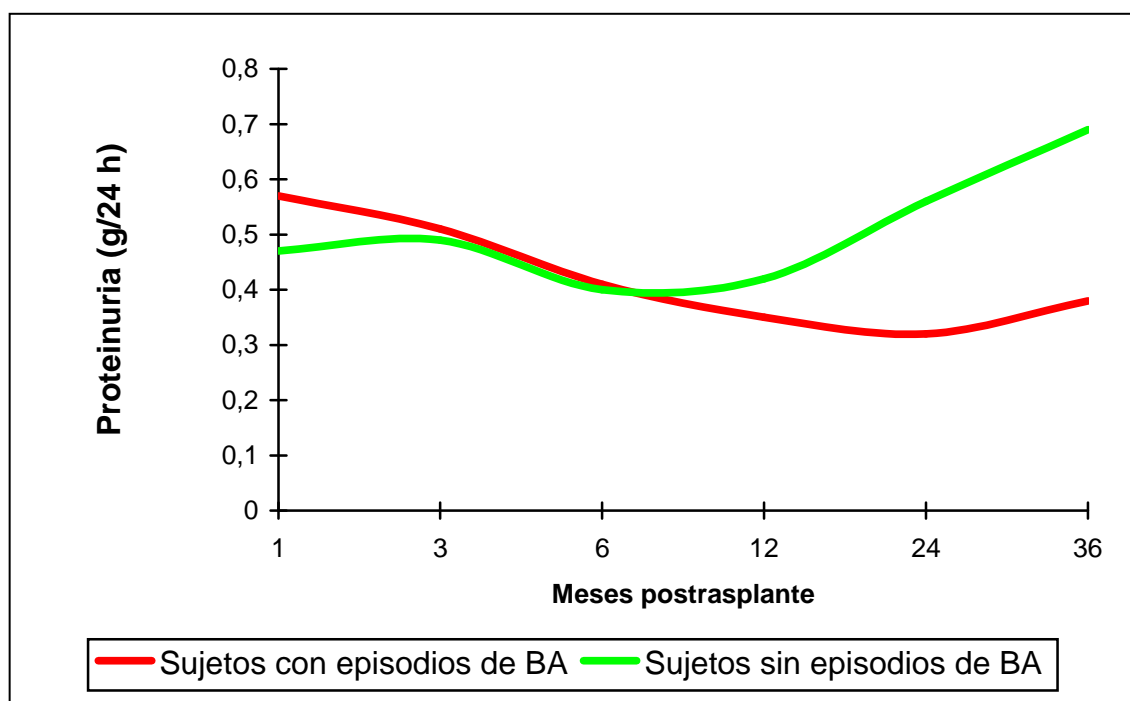
**Figura 14.** Relación de la BA y la función renal del injerto durante los 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de aclaramiento de creatinina (mL/min.).



**Figura 15.** Relación de la BA y la función renal del injerto durante los 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/l).

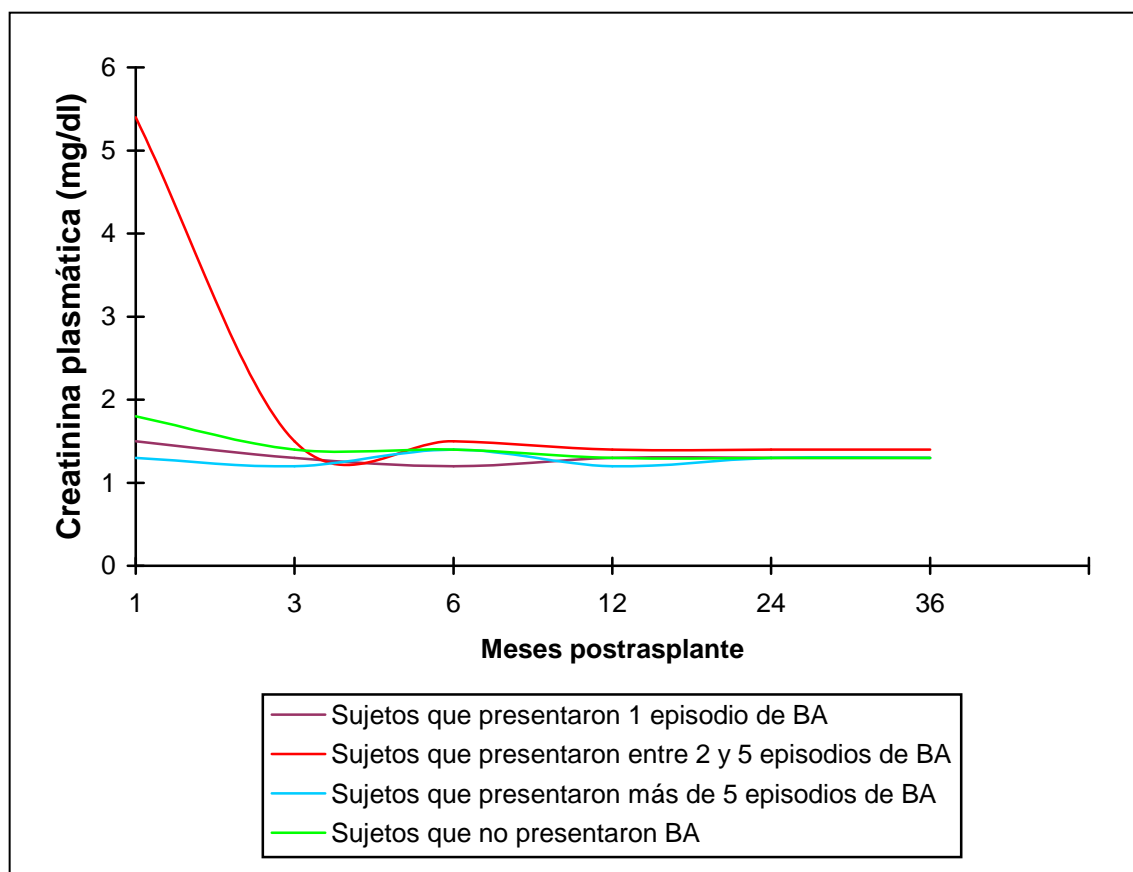


**Figura 16.** Relación de la BA y la función renal del injerto durante los 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/24 h).

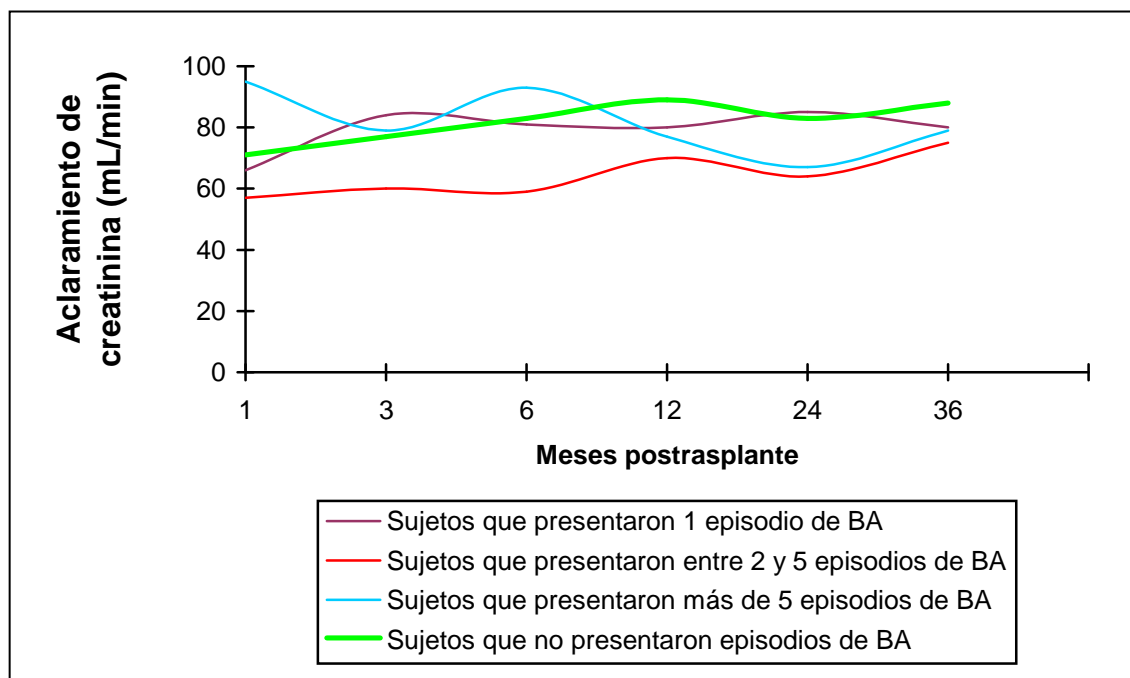


Cuando se comparó el grupo que no presentó BA con los grupos de pacientes que presentaron un episodio de BA, entre dos y cinco episodios y más de cinco episodios de BA y estos grupos entre sí, la evolución de la función del injerto renal no mostró diferencias significativas en los valores de creatinina plasmática ( $p = 0,6865$ ) proteinuria g/l ( $p = 0,3157$ ) g/24 h ( $p = 0,1190$ ) y aclaramiento de creatinina al mes 3, 6, 12, 18 y 36 meses de seguimiento ( $p = 0,0586$ ). En este caso se aplicó también el estudio de medidas repetidas de análisis de la varianza (ANOVA) (Figuras 17, 18, 19 y 20).

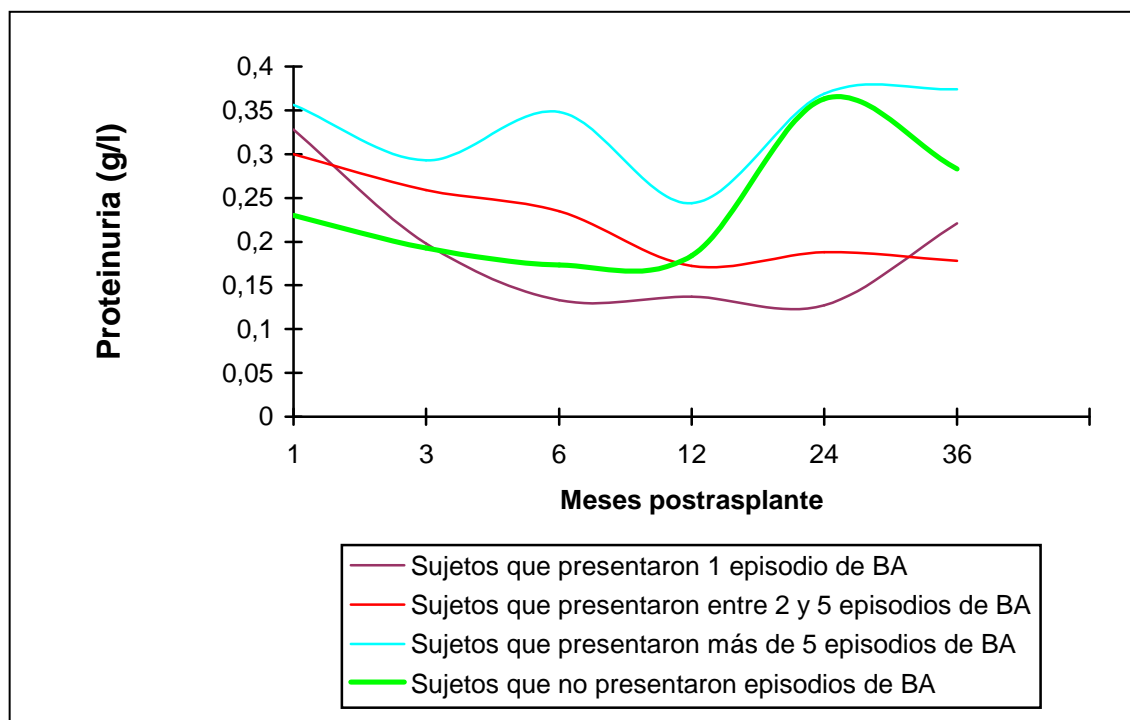
**Figura 17.** Relación de BA y la función renal del injerto durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de creatinina plasmática (mg/dl) según el número de episodios de BA que presentaron los sujetos.



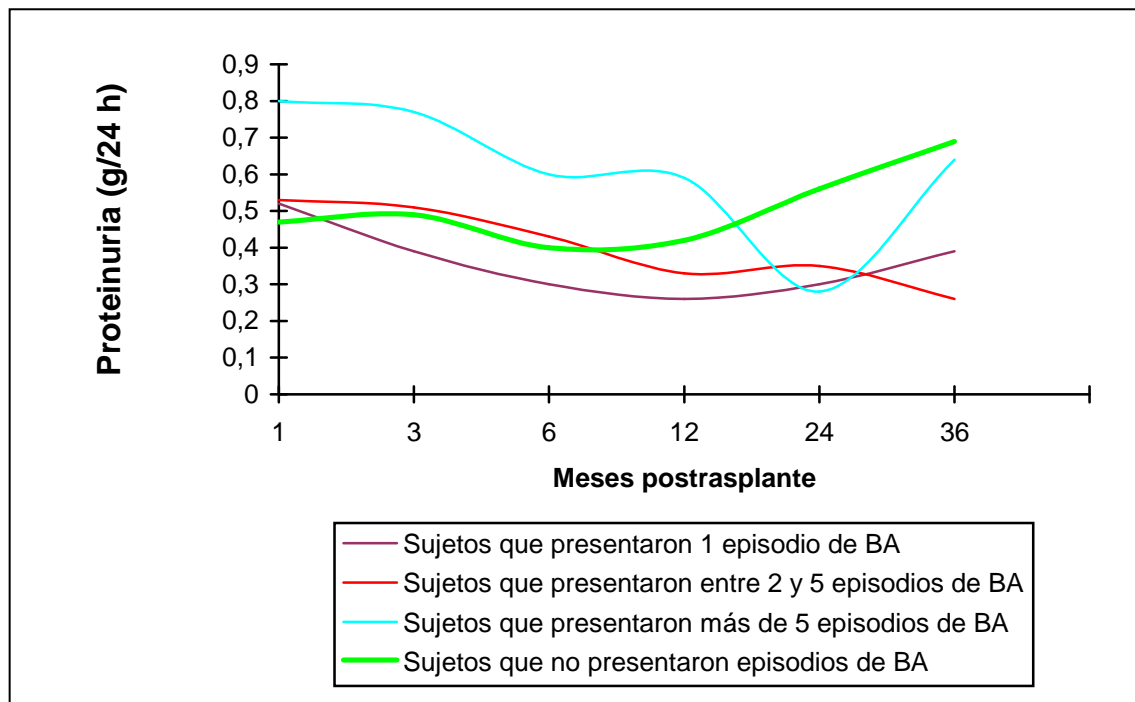
**Figura 18.** Relación de BA y la función renal del injerto durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de aclaramiento de creatinina (mL/min.) según el número de episodios de BA que presentaran.



**Figura 19.** Relación de BA y la función renal del injerto durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/l) según el número de episodios de BA que presentaran los sujetos.



**Figura 20.** Relación de BA y la función renal del injerto durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/24 h) según el número de episodios de BA que presentaran los sujetos.



#### 7. 2.3.4 Factores asociados al desarrollo de bacteriuria asintomática.

El género de los receptores ( $p < 0,0001$ ), el número de cirugías del tracto urinario posteriores al trasplante (más de dos) ( $p < 0,0442$ ) y la enfermedad que motivó el trasplante (GNF) ( $p < 0,0581$ ) mostraron ser factores asociados a la presencia de BA en el análisis univariante de regresión logística inicial (tabla 28).

**Tabla 28.** Factores asociados a la presencia de BA. Análisis univariante.

Variable	OR	IC 95 %	p
Edad ( $\leq$ o $>$ 60 años)	0,959	0,493 - 1,864	0,9015
Sexo femenino	0,251	0,135 - 0,470	0,0001
Estado serológico previo al trasplante:			
VHB positivo	0,673	0,292 - 1,553	0,3534
VHC positivo	0,734	0,262 - 2,060	0,5570
CMV positivo	0,520	0,198 - 1,367	0,1847
Tipo de trasplante:			
Trasplante simple riñón	0,520	0,198 - 1,367	0,1847
Trasplante hígado riñón	0,968	0,060 - 15,713	0,982
Trasplante doble riñón	2,879	0,883 - 9,393	0,0796
Primer trasplante renal	0,750	0,300 - 1,874	0,5380
Segundo trasplante renal	1,686	0,587 - 4,843	0,3319
Enfermedad renal que motivó el trasplante:			
Glomerulonefritis	1,935	0,977 - 3,830	0,0581
Nefropatía intersticial crónica	1,915	0,833 - 4,403	0,1260
Nefropatía diabética	0,964	0,421 - 2,206	0,9305
Nefroangioesclerosis	0,771	0,304 - 1,957	0,5844
Congénita	0,316	0,032 - 3,092	0,3221
Poliquistosis	0,771	0,304 - 1,957	0,5844
No filiada	0,635	0,305 - 1,324	0,2256
Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol (tres meses)	1,105	0,952 - 1,283	0,1891
Cirugía del tracto urinario postrasplante			
Nº de cirugías del tracto urinario ( $>$ dos)	2,087	0,944 - 4,617	0,0693
Nº de cirugías del tracto urinario ( $\leq$ dos)	2,120	1,020 - 4,410	0,0442
Nº de cirugías del tracto urinario ( $\leq$ dos)	0,473	0,085 - 2,649	0,3947
Nefrostomía			
Permanencia de la nefrostomía ( $>$ un mes)	1,375	0,527 - 3,588	0,5152
Permanencia de la nefrostomía ( $>$ un mes)	1,031	0,987 - 1,077	0,1692
Permanencia sonda vesical ( $>$ 7 días)	1,957	0,1742 - 21,957	0,5862
Permanencia sonda vesical ( $\leq$ 7 días)	1,020	0,955 - 1,090	0,5560
Enfermedad CMV	2,513	0,849 - 7,438	0,0961

Se completó el estudio con un análisis multivariante mediante regresión logística. El resultado final fue un modelo ajustado que contempla los factores asociados de manera independiente con el desarrollo de BA (Tabla 29).



**Tabla 29.** Factores asociados al desarrollo de BA. Análisis multivariante.

Factores asociados con el desarrollo de BA	OR	IC	p
Sexo femenino	4,397	2,307 - 8,379	0,0001
GNF como motivo del TxR	2,075	1,001 - 4,302	0,0497
TxR doble	4,011	1,168 - 13,775	0,0274

Los factores asociados al desarrollo de BA son sexo femenino ( $p < 0,0001$ ), el trasplante doble ( $p = 0,0273$ ), que la GNF sea la enfermedad que motiva el trasplante ( $p = 0,0497$ ).

#### **7.2.3.5 Aplicación de la estrategia de detección y tratamiento sistemático de BA en la cohorte.**

En todos los pacientes que componen la cohorte se aplicó la estrategia de detección y tratamiento sistemático de BA durante los 36 meses posteriores al trasplante. El 98% de las visitas se realizaron en la fecha establecida. Todos cumplieron con los 36 meses de seguimiento, excepto en un paciente que falleció y un paciente que perdió el injerto.

Todos los pacientes de la cohorte que presentaron BA fueron tratados con antibióticos. De los 298 episodios de BA que presentaron los pacientes que componen la cohorte, 95 episodios (31,88%) no fueron tratados. En algunos casos la detección fue inadecuada por inasistencia del paciente al control en la fecha establecida para su realización o por falta de indicación médica de tratamiento de un episodio detectado de BA.

El 31,88 % de los episodios de BA que no fueron tratados con antibióticos se encuentran distribuidos de manera homogénea entre todos los sujetos de la cohorte. Ningún paciente presentó episodios de BA que repetidamente no fueran tratados con antibióticos.

### **7.3 Estudio de la infección urinaria global (considerando conjuntamente ITU sintomáticas y asintomáticas).**

#### **7.3.1 Frecuencia de infección urinaria y microorganismos causantes. Análisis de episodios.**

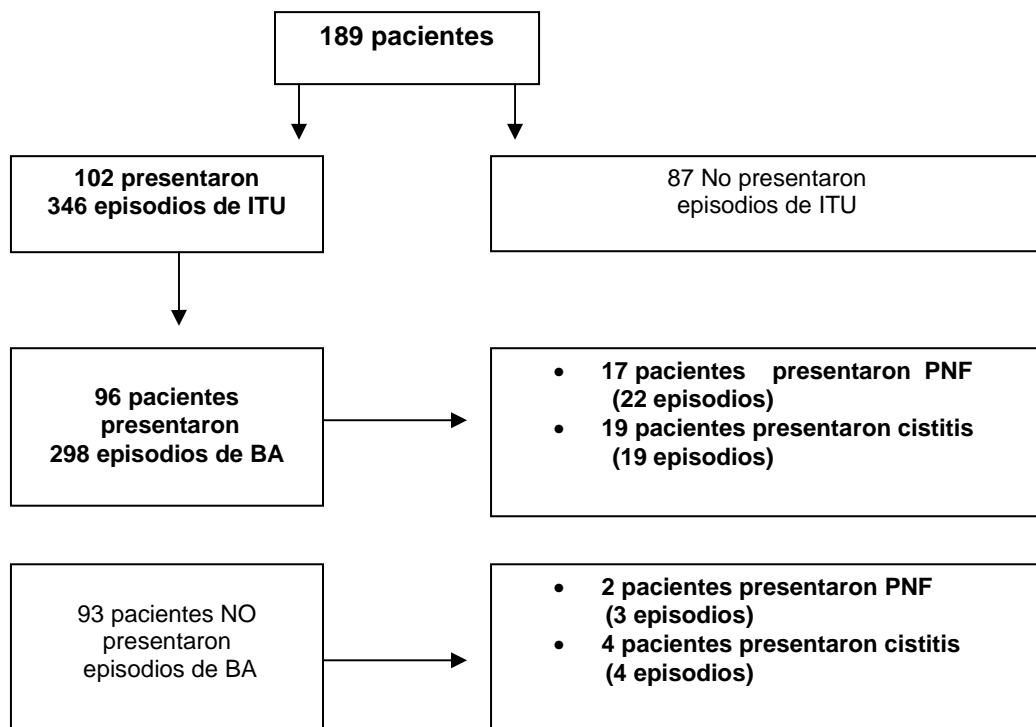
De los 189 pacientes que participaron finalmente en el estudio, 102 (53,87%) presentaron 346 episodios de ITU (sintomática y asintomática) y 87 pacientes no desarrollaron ITU.

La distribución de los 346 episodios fue: en 96 pacientes (50,79%), 298 episodios de BA y en 42 pacientes, 48 ITU sintomáticas (25 PNF y 23 cistitis).

De los 96 pacientes que presentaron BA, 17 presentaron 22 episodios de PNF (un paciente presentó tres episodios y tres pacientes presentaron dos episodios) y 19 sujetos un episodio de cistitis.

No desarrollaron BA 93 pacientes, pero 6 de estos sujetos presentaron ITU sintomática (2 presentaron 3 episodios de PNF y 4 un episodio de cistitis) (Figura 21).

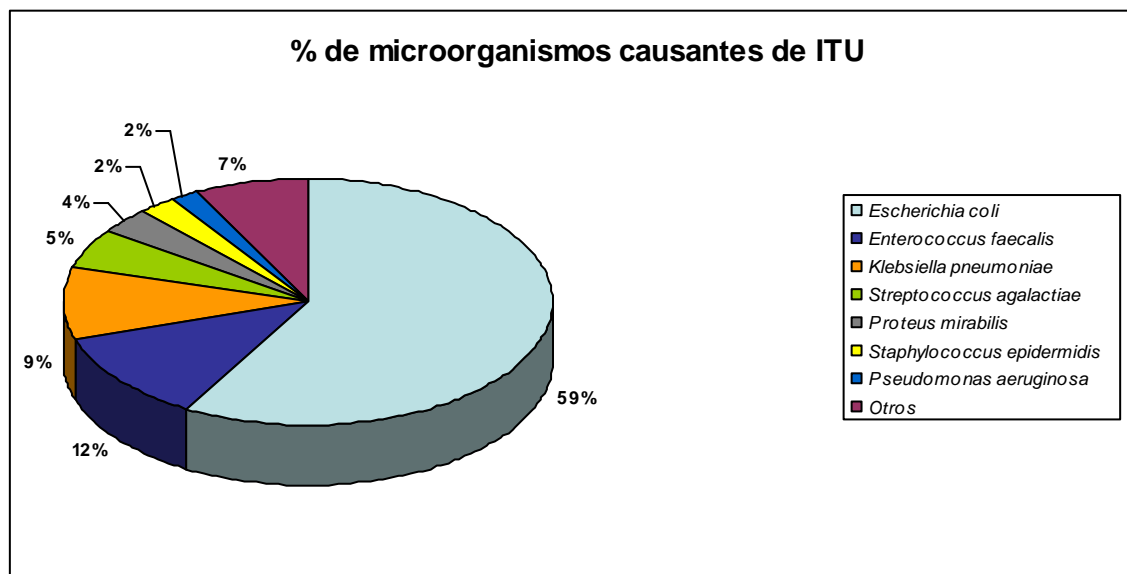
**Figura 21.** Distribución del total de episodios de ITU.



Los episodios de infección se agruparon de acuerdo al momento en que ocurrieron en relación al trasplante. Los episodios que ocurrieron durante los primeros seis meses postrasplante o precoces fueron 127 (37%) y aquellos que ocurrieron después del sexto mes del trasplante o tardíos fueron 219 (63%).

Los porcentajes de las bacterias más frecuentes aisladas en orina de los sujetos con ITU se exponen en la figura 22.

**Figura 22.** Microorganismos causantes de ITU.



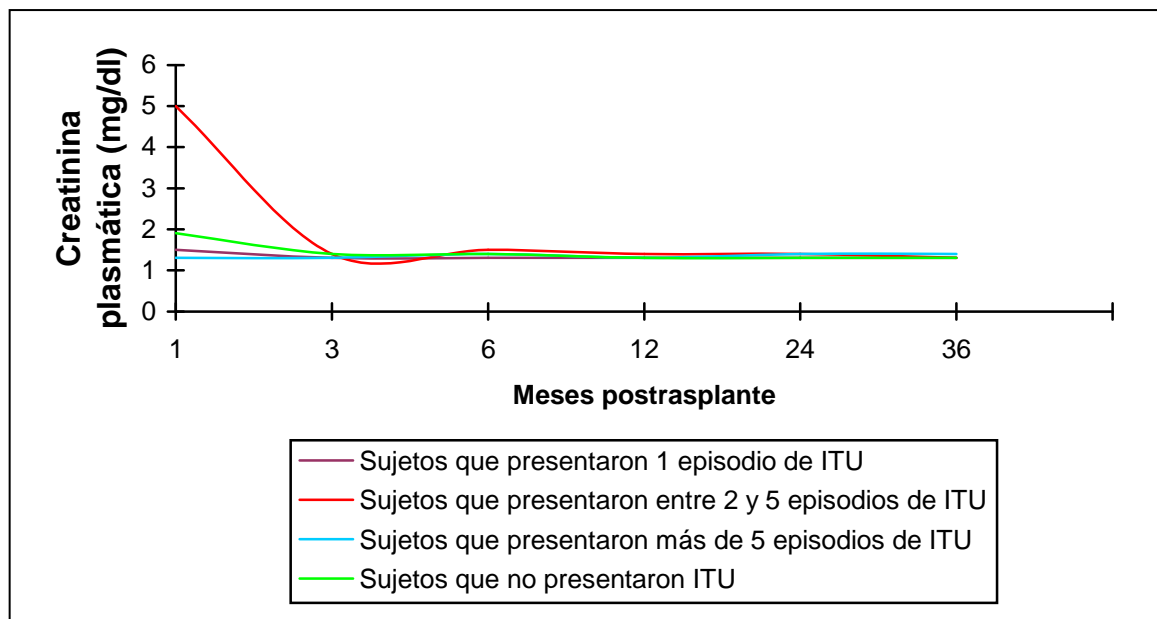
Tanto las ITU precoces como las tardías fueron más frecuentemente originadas por *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*.

### 7.3.2 Influencia de la infección urinaria en la función del injerto a medio plazo.

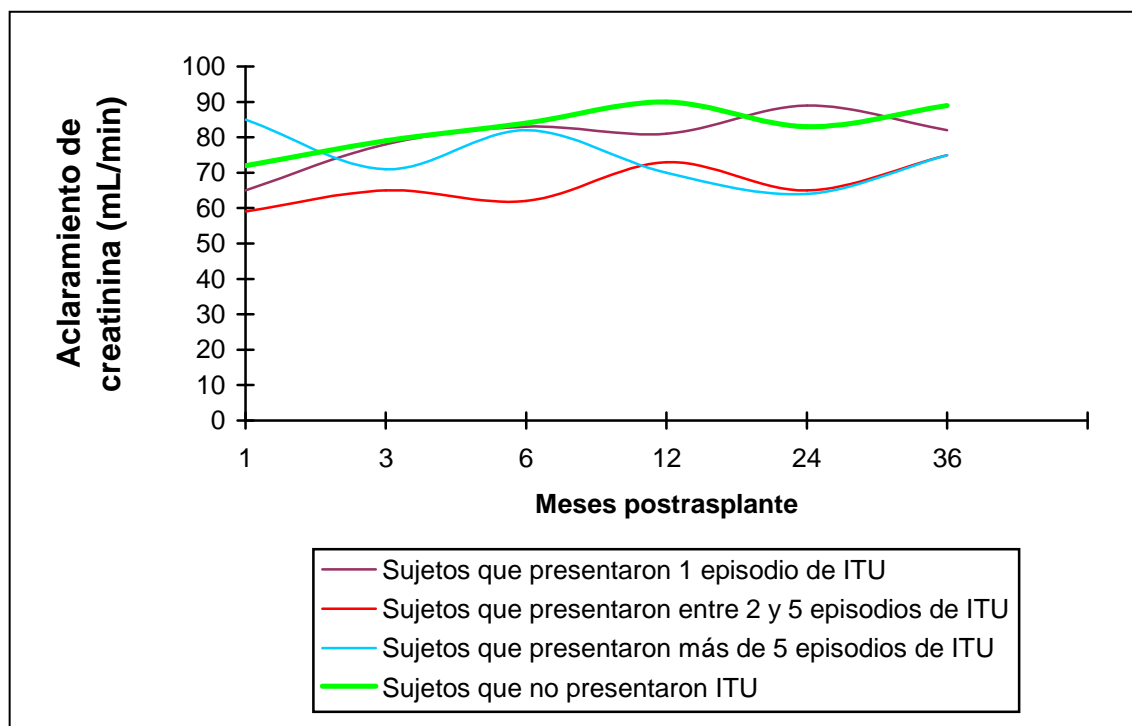
Los pacientes fueron agrupados en aquellos que nunca presentaron ITU 87 (45,50%) y aquellos que presentaron ITU (síntomática y asintomática). A su vez el grupo que presentó ITU sintomática y BA se subdividió en: pacientes que presentaron un episodio de ITU 35 (18,52%), pacientes que presentaron entre dos y cinco episodios de ITU 48 (25,93%) y pacientes que presentaron más de cinco episodios de ITU 19 (10,5%) .

No se encontraron diferencias en la evolución de la función renal del injerto cuando se compararon el grupo sin ITU frente a los subgrupos según el número de episodios de ITU. Se midió la posible relación según los parámetros inicialmente establecidos: creatinina plasmática ( $p = 0,8527$ ), proteinuria medida en g/l ( $p = 0,1801$ ) y medida en g/24 h ( $p = 0,0320$ ) y aclaramiento de creatinina al mes 3, 6, 12, 18 y 36 meses de seguimiento medido en mL/min. ( $p = 0,782$ ), estudio de medidas repetidas de análisis de la varianza (Figuras 23, 24, 25 y 26).

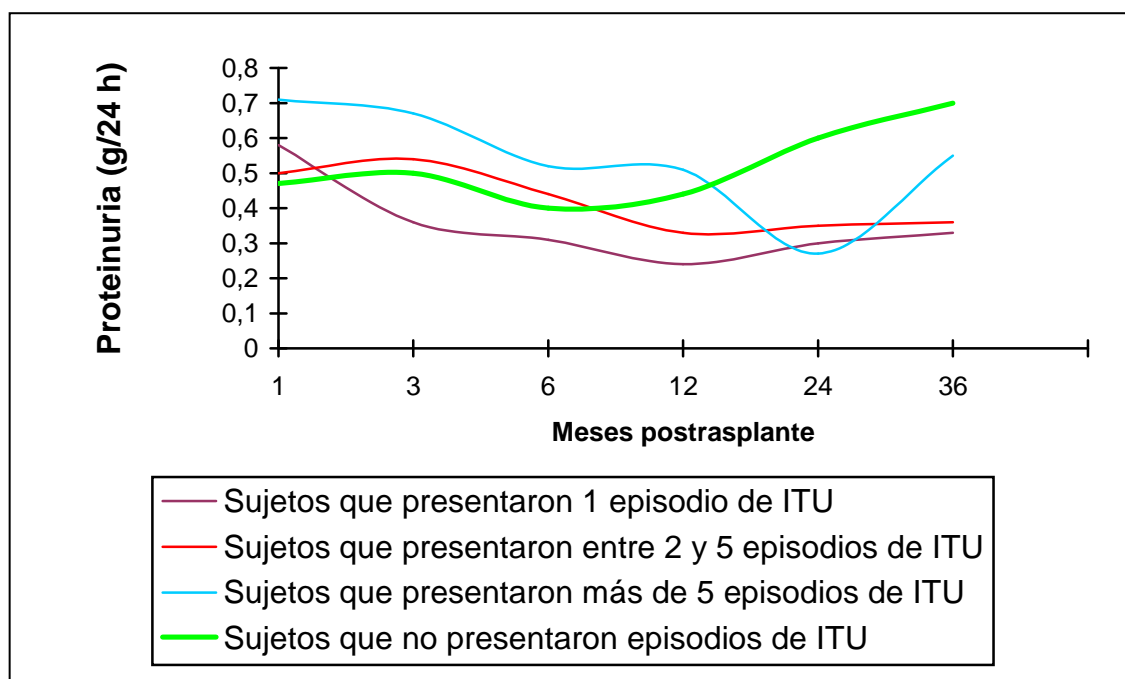
**Figura 23.** Relación de ITU y la función renal durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de creatinina plasmática (mg/dl) según el número total de episodios de ITU presentados por paciente.



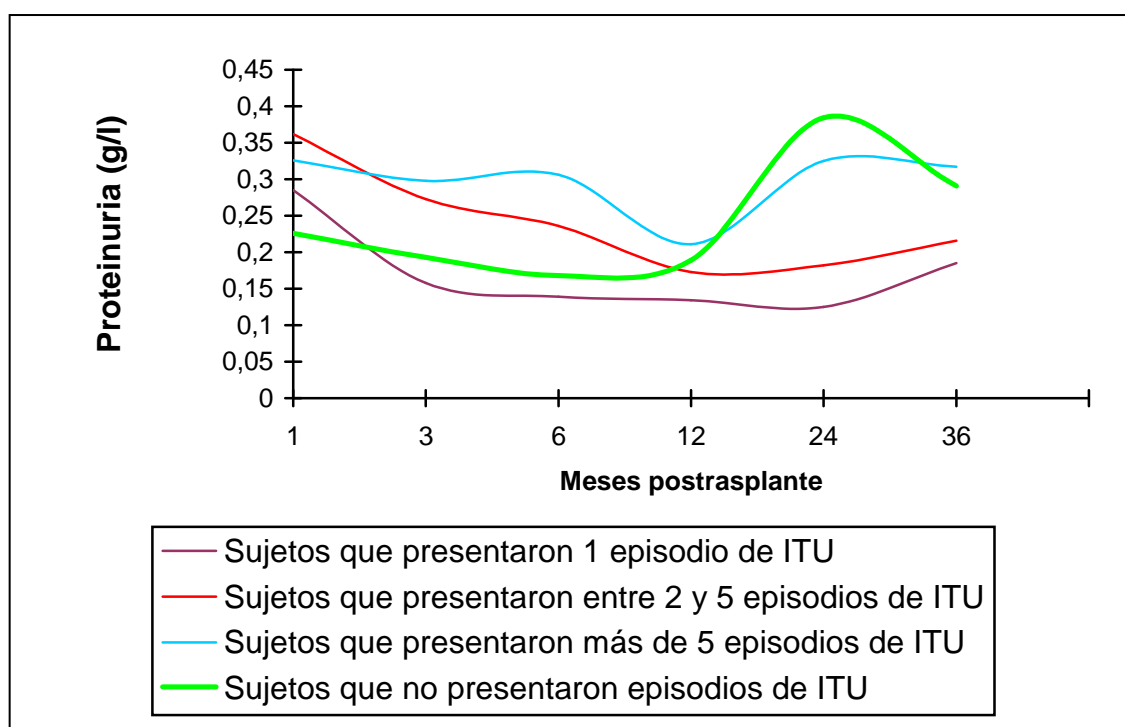
**Figura 24.** Relación de ITU y la función renal durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de aclaramiento de creatinina (mL/min.) según el número total de episodios de ITU presentados por paciente.



**Figura 25.** Relación de ITU y la función renal durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/24 h) según el número total de episodios de ITU presentados por paciente.



**Figura 26.** Relación de ITU y la función renal durante 36 meses de seguimiento de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/l) según el número total de episodios de ITU presentados por paciente.



Estos resultados demuestran que la presencia de ITU considerando todos los tipos (PNF, cistitis y BA) de forma conjunta y con tratamiento antibiótico adecuado no se asocian con deterioro de la función renal del injerto a medio plazo.

### 7.3.3 Estudio de los posibles factores de riesgo para el desarrollo de infección urinaria.

El estudio de los posibles factores de riesgo asociados a ITU global (sintomática y asintomática) se recoge en la tabla 30.

**Tabla 30.** Factores asociados con el desarrollo de ITU. Análisis univariante.

Variable	OR	IC 95 %	p
Edad ( $\leq$ o $>$ 60 años)	1,146	0,587- 2,238	0,6897
Sexo femenino	0,255	0,135 - 0,481	0,0001
Estado serológico previo al trasplante:			
VHB positivo	0,580	0,251 - 1,340	0,2025
VHC positivo	0,639	0,227 - 1,793	0,3944
CMV positivo	0,599	0,228 - 1,576	0,2991
Tipo de trasplante:			
Trasplante simple riñón	0,466	0,171 - 1,270	0,1353
Trasplante doble riñón	2,508	0,769 - 8,182	0,1274
Trasplante hígado riñón	0,851	0,052 - 13,808	0,9096
Primer trasplante renal	0,693	0,273 - 1,760	0,4408
Segundo trasplante renal	1,982	0,661 - 5,945	0,2222
Enfermedad que motivó el trasplante:			
Glomerulonefritis	2,383	1,173 - 4,839	0,0163
Nefropatía intersticial crónica	1,650	0,718 - 3,794	0,2385
Nefropatía diabética	1,191	0,516 - 2,750	0,6819
Nefroangioesclerosis	0,669	0,263 - 1,697	0,3971
Congénita	0,277	0,028 - 2,715	0,2704
Poliquistosis	0,669	0,263 - 1,697	0,3971
No filiada	0,542	0,260 - 1,131	0,1026

<i>(Continuación tabla 30)</i>			
Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol (tres meses)	1,095	0,945 - 1,268	0,2270
Nº de cirugías del tracto urinario ( > 2)	2,616	1,204 - 5,686	0,0152
Nº de cirugías del tracto urinario ( ≤ 2)	0,848	0,167 - 4,313	0,8424
Permanencia de nefrostomía (< 1 mes)	2,609	0,900 - 7,565	0,0774
Permanencia de nefrostomía (> 1 mes)	1,046	0,978 - 1,118	0,1925
Permanencia sonda vesical ( ≤ 7 días)	1,019	0,954 - 1,089	0,5718
Permanencia sonda vesical (> 7 días)	1,720	0,153 - 19,296	0,6602
Enfermedad CMV	3,031	0,950 - 9,667	0,0610

El análisis multivariante mostró que la GNF como enfermedad previa al trasplante ( $p = 0,0110$ ), más de dos cirugías del tracto urinario posteriores al trasplante ( $p = 0,0182$ ) y sexo femenino ( $p < 0,0001$ ) resultaron factores asociados al desarrollo de ITU. En la tabla 31 se recogen los factores asociados al desarrollo de ITU del estudio multivariante.

**Tabla 31.** Factores asociados al desarrollo de ITU. Análisis multivariante.

Variable efecto	OR	IC 95 %	p
Sexo femenino	4,208	2,179 - 8,124	0,0001
GNF motivo del TxR	2,671	1,253 - 5,697	0,0110
Cirugía del tracto urinario postrasplante (> dos)	2,910	1,199 - 7,062	0,0182

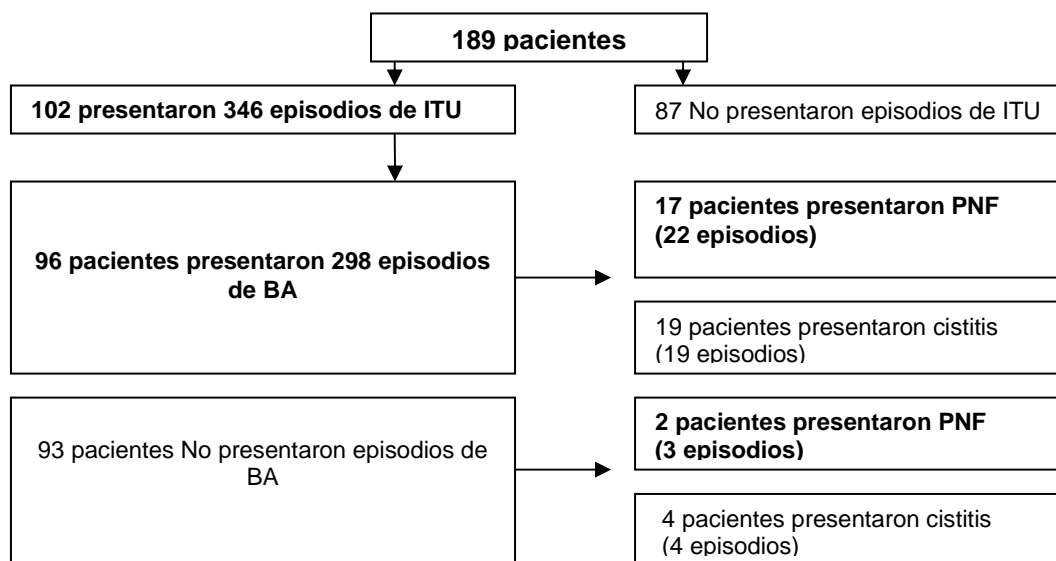


## 7.4 Estudio de la pielonefritis.

### 7.4.1 Distribución de episodios por pacientes.

En 19 de los 189 pacientes se presentaron 25 episodios de PNF. En la figura 27 se resume la distribución de episodios y pacientes.

**Figura 27.** Distribución de episodios de PNF por pacientes



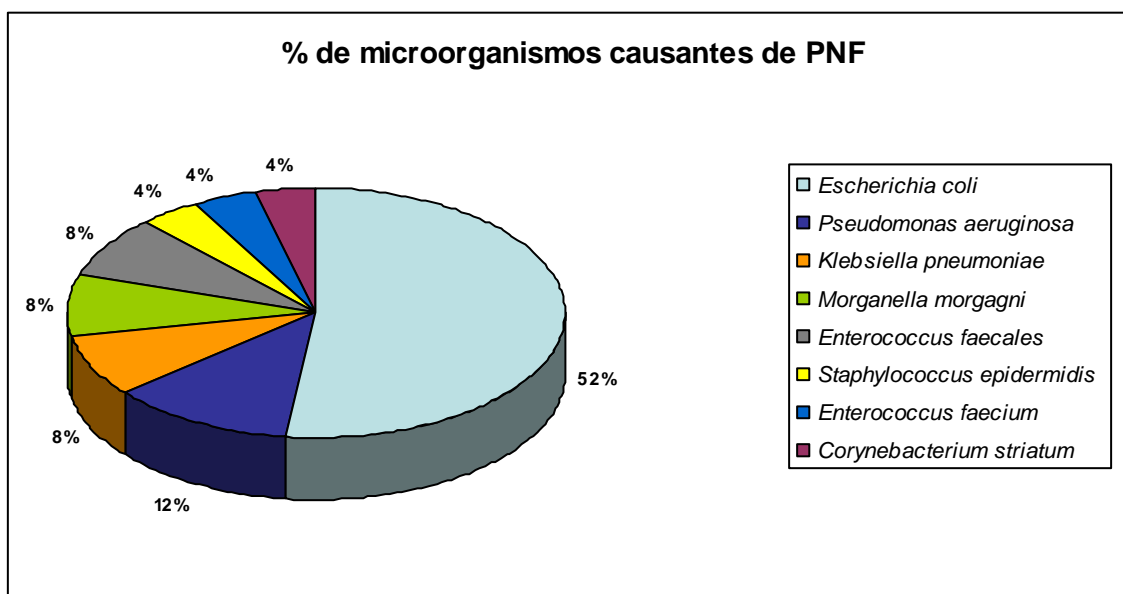
### 7.4.2 Frecuencia de PNF y microorganismos causantes. Análisis de episodios.

Se detectaron 25 episodios de PNF en los 189 sujetos que componen la cohorte durante los 36 meses de seguimiento, por tanto, la incidencia fue de 4,4 episodios por cada 100 pacientes y año.

El porcentaje de pacientes con PNF en el grupo que no presentó BA fue de 2,15% y en el grupo de pacientes que desarrolló BA fue de 17,7% en los tres años posteriores al trasplante (IC: 7,3 - 23,7;  $p = 0,0009$ ).

Las bacterias más frecuentemente aisladas en orina de los pacientes con PNF se recogen en la figura 28.

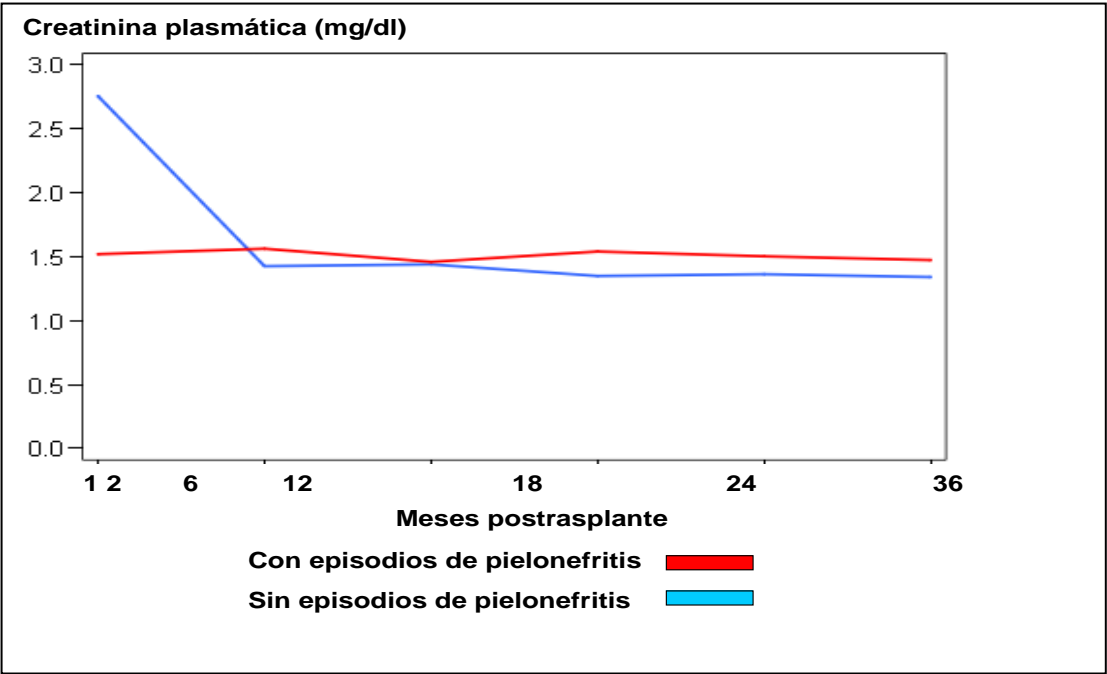
**Figura 28.** Microorganismos causantes de PNF.



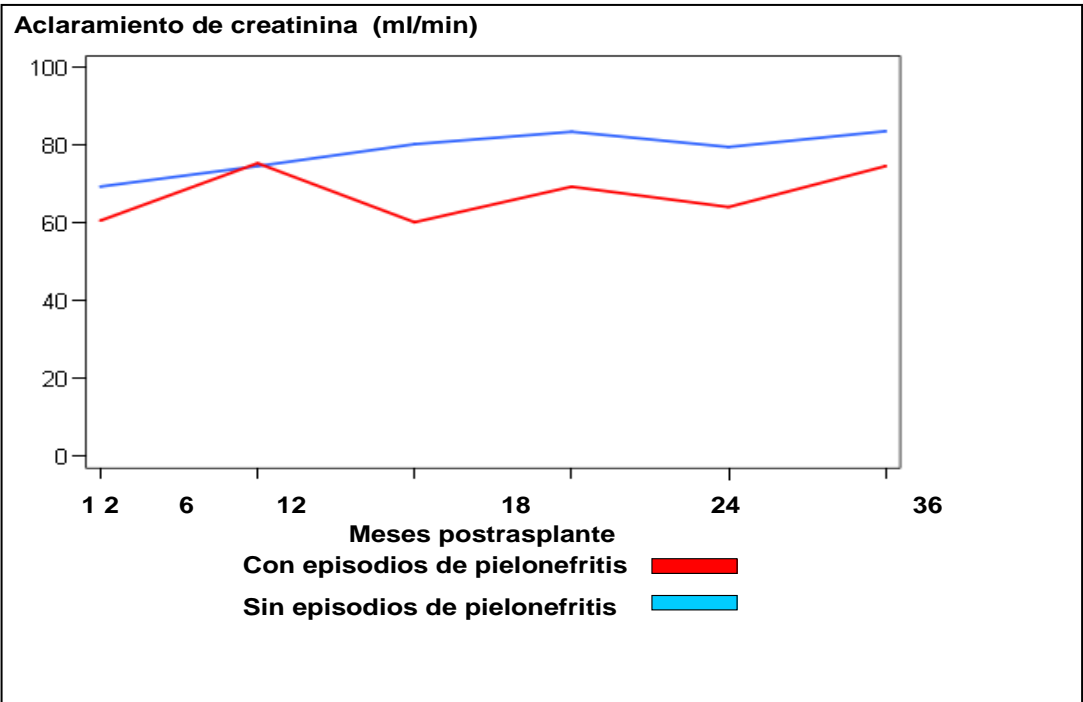
#### **7.4.3 Influencia de la pielonefritis en la función del injerto a medio plazo.**

Los pacientes con PNF, comparados con los que no presentaron PNF, no mostraron diferencias en la evolución de la función renal del injerto medido según los parámetros inicialmente establecidos: creatinina plasmática medida en mg/dl ( $p = 0,5918$ ), proteinuria medida en g/l ( $p = 0,0057$ ) y en g/24 h ( $p = 0,3149$ ) y aclaramiento de creatinina medido en mL/min. ( $p = 0,7369$ ) al mes 3, 6, 12, 18 y 36 meses de seguimiento. Estudio de medidas repetidas de análisis de la varianza (Figuras 29, 30 y 31).

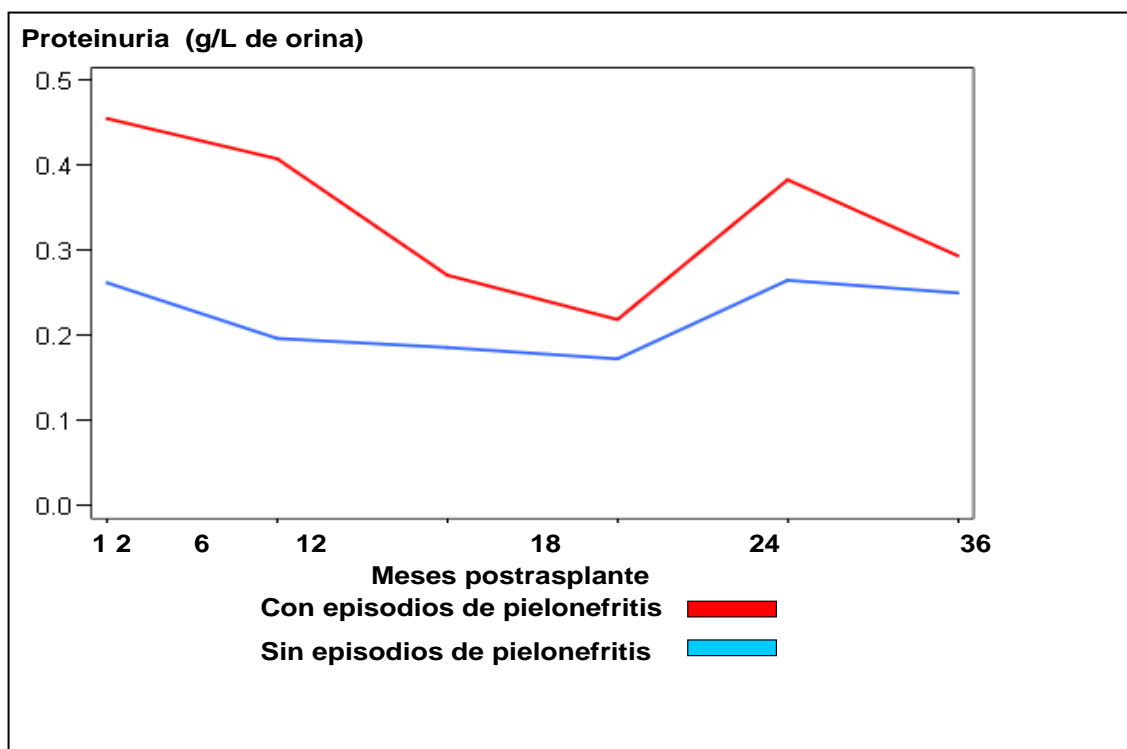
**Figura 29.**Relación entre los episodios de PNF y la función renal durante los 36 meses de seguimiento postrasplante de los sujetos de la cohorte medida en forma de niveles de creatinina plasmática (mg/dl).



**Figura 30.** Relación entre los episodios de PNF y la función renal durante los 36 meses de seguimiento postrasplante de los sujetos de la cohorte medida en forma de aclaramiento de creatinina (mL/min.).



**Figura 31.** Relación entre los episodios de PNF y la función renal durante los 36 meses de seguimiento postrasplante de los sujetos de la cohorte medida en forma de proteinuria (g/L).



#### 7.4.4 Análisis de episodios de rechazo en pacientes con pielonefritis.

El análisis multivariante realizado para la búsqueda de los factores asociados al desarrollo de PNF mostró que la presencia de al menos un episodio de rechazo agudo se asoció significativamente con PNF ( $p < 0,0376$ ). Las tablas de estos estudios se muestran en el apartado 7.4.5.

De los 19 pacientes que desarrollaron PNF, 8 sujetos presentaron episodios de rechazo. La cronología entre el momento que ocurrió el rechazo y el momento de desarrollo de la PNF se recoge en la tabla 32.

**Tabla 32.** Cronología entre la PNF y el rechazo.

Nº de identificación del paciente	Fecha de la PNF	Fecha del rechazo	Tiempo transcurrido
27	03/06/02	04/12/03	6 meses
85	09/12/02	15/07/03	7 meses
131	25/07/03	03/09/03	1,5 meses
179	26/03/04	12/05/04	1,5 meses
96*	04/04/03	03/04/03	24 hs
140*	15/07/03	13/07/03	2 días
77*	14/11/02	22/09/02	1,5 meses
109*	15/10/03	01/04/03	6 meses

\* En estos pacientes la PNF ocurrió después del episodio de rechazo.

#### 7.4.5 Factores asociados al desarrollo de pielonefritis.

El estudio univariante de posibles factores de riesgo asociados a PNF se recoge en la tabla 33.

**Tabla 33.** Análisis univariante de posibles factores de riesgo de PNF.

Variable	OR	IC 95 %	p
Edad ( $\leq$ o $>$ 60 años)	1,500	0,535 - 4,202	0,4405
Sexo femenino	0,705	0,272 -1,827	0,4718
Estado serológico previo al trasplante:			
VHB positivo	1,198	0,324 - 4,437	0,7864
VHC positivo	0,001	0,001- 999,999	0,9702
CMV positivo	1,007	0,215 - 4,716	0,9934
Tipo de trasplante:			
Primer trasplante renal	1,070	0,229 - 4,993	0,9319
Segundo trasplante renal	1,311	0,275 - 6,263	0,7341
Trasplante simple riñón	0,194	0,064 - 0,591	0,0039
Trasplante doble riñón	3,855	1,092-13,601	0,0360

<i>(Continuación tabla 33)</i>			
Trasplante páncreas-riñón	0,001	0,001- 999,999	0,9926
Trasplante hígado- riñón	9,389	0,563 -156,587	0,1188
Enfermedad que motivó el trasplante:			
Glomerulonefritis	4,136	1,563 - 10,941	0,0042
Nefropatía intersticial crónica	1,622	0,496 - 5,303	0,4234
Nefropatía diabética	0,716	0,155 - 3,297	0,6681
Nefroangioesclerosis	0,442	0,056 - 3,497	0,4388
Congénita	0,001	0,001 - 999,999	0,9852
Poliquistosis	0,993	0,212 - 4,655	0,9934
Rechazo	3,537	1,308 - 9,562	0,0128
Profilaxis antibiótica con cotrimoxazol (tres meses)	1,179	1,018 - 1,365	0,0275
Nº de cirugía del tracto urinario ( >2)	3,384	1,215 - 9,425	0,0196
Nº de cirugías del tracto urinario (≤ 2)	1,908	0,780 - 4,663	0,1567
Permanencia de nefrostomía (> un mes)	2,756	0,811- 9,369	0,1044
Permanencia de sonda vesical (> 7 días)	0,001	0,001- 999,999	0,9872
Permanencia de sonda vesical (≤ 7 días)	0,690	0,001- 999, 999	0,9770
Enfermedad CMV	3,221	0,932 - 11,124	0,0644
BA	9,789	2,194 - 43,685	0,0028
Un episodio de BA vs. 0	5,686	0,994 - 32,541	0,0508
Entre 2 y 5 episodios de BA vs. 0	9,836	1,994 - 48,514	0,0050
> 5 episodios de BA vs. 0	22,746	3,894 - 132,864	0,0005
ITU recurrente	7,042	2,513 - 19,728	0,0002
ITU repetición	4,376	1,634 - 11,720	0,0033

El estudio multivariante mediante regresión logística detectó los factores asociados de manera independiente con el desarrollo de PNF enumerados en la tabla 34.

**Tabla 34.** Análisis multivariante de factores asociados al desarrollo de PNF.

Variable efecto	OR	IC	p
Presencia de entre 2 y 5 episodios de BA	7,703	1,429 – 41,509	0,0175
Presencia de > 5 episodios de BA	13,516	1,975 – 92,496	0,0080
Glomerulonefritis como enfermedad que motivó el trasplante	4,474	1,426 – 14,034	0,0102
Presencia de al menos un episodio de rechazo agudo	3,524	1,075 – 11,558	0,0376
Enfermedad por CMV	4,015	0,970 – 16,613	0,0551
Trasplante simple de riñón	0,193	0,052 – 0,712	0,0135

La presencia de dos o más episodios de BA, de al menos un episodio de rechazo agudo, el desarrollo de enfermedad por CMV y la GNF como enfermedad que motivó el trasplante se asociaron significativamente con la presencia de PNF. Mientras que el trasplante simple de riñón mostró ser un factor protector.

#### **7.4.6 Análisis de la aplicación de la estrategia de detección y tratamiento sistemático de BA en el subgrupo de pacientes que presentó pielonefritis.**

La incidencia de PNF en pacientes que presentaron BA y recibieron tratamiento sistemático de la misma fue de 7,6 episodios de BA por 100 pacientes y año (22 episodios en 96 pacientes en tres años) y en el grupo de pacientes que no desarrollaron BA fue de 1,07 episodios de PNF por 100 pacientes y año.

En ocho episodios de PNF, los pacientes no contaban con urocultivo previo para la detección de BA puesto que la PNF ocurrió en los primeros quince días postrasplante, momento en el que la estrategia de detección de BA no procedía.

El resto de los episodios de PNF ocurrieron a lo largo de los 36 meses de seguimiento. En 11 de estas PNF el último urocultivo de detección sistemática de la BA (previo al desarrollo de la PNF) resultó estéril. En dos PNF se detectó y trató la BA previa a la PNF. En los cuatro episodios restantes la estrategia no se aplicó adecuadamente: en un caso no se realizó detección sistemática (inasistencia del paciente al control), en tres no se trató la BA (en un caso por negativa del paciente y en dos casos por omisión del médico tratante) (Tabla 35).

**Tabla 35.** Análisis de episodios de PNF en relación con BA inmediatamente previa.

	<b>Episodios de PNF (25)</b>
<b>PNF en primeros 15 días postrasplante</b>	<b>8</b>
<b>Urocultivo del control previo estéril</b>	<b>11</b>
<b>BA previa a PNF con tratamiento</b>	<b>2</b>
<b>Estrategia aplicada inadecuadamente</b>	<b>4</b> <b>(3 no tratados, 1 no detectado)</b>

Los tres episodios de BA no tratada por deficiencia en la estrategia precedieron al desarrollo de PNF por la misma bacteria en 11, 17 y 18 días respectivamente. En el paciente que no acudió al control para realizar la detección de la BA el tiempo transcurrido entre la fecha estipulada para realizar el urocultivo y el desarrollo de PNF fue de 23 días. En los dos pacientes que presentaron BA previa y recibieron tratamiento, el tiempo transcurrido entre ésta y el desarrollo de PNF fue de 4 y 12 días respectivamente. La tabla 36 describe las características evolutivas de los 19 pacientes que presentaron PNF.



**Tabla 36.** Características evolutivas de los pacientes que presentaron PNF.

Nº de identificación del paciente	Detección sistemática de BA previa con tratamiento Bacteria causante de la BA	Motivo de no tratamiento de la BA	Tiempo entre la BA y la PNF	Bacteria causante de la PNF
27	No procedía en día 13 postrasplante			<i>E. coli</i>
59	Urocultivo con Estafilococo coagulasa negativo oxacilin sensible (SNOS). No tratada	Tratamiento de BA no pautado	11 días	SCNOS
60	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>
61	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>
63	No procedía en día 14 postrasplante			<i>E. faecalis</i>
77	Urocultivo con <i>E. coli</i>		12 días	<i>E. coli</i>
85	No procedía en segundo día postrasplante			<i>M. morgagni</i>
90	No procedía en día 10 postrasplante	<15 días postrasplante No procedía		<i>E. faecium</i>
90	No realizado urocultivo		18 días	<i>E. faecium</i>
90	Urocultivo con <i>E. coli</i>	Tratamiento no pautado	4 días	<i>E. coli</i>
90	Urocultivo con <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	El paciente se niega al tratamiento	17 días	<i>P. aeruginosa</i>
96	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>
108	No realizado urocultivo	El paciente no asiste a los controles		<i>M. morgagni</i>
109	Urocultivo estéril		30 días	<i>K. pneumoniae</i>
112	No procedía coincide con TxR			<i>E. coli</i>
112	Urocultivo estéril		30 días	<i>K. pneumoniae</i>
112	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. faecalis</i>
120	No procedía en séptimo día postrasplante			<i>E. coli</i>
131	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>
137	No procedía urocultivo en tercer día postrasplante			<i>E. coli</i>
140	No procedía urocultivo en segundo día postrasplante			<i>E. coli</i>
140	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>
154	Urocultivo estéril		30 días	<i>P. aeruginosa</i>
179	Urocultivo estéril		30 días	<i>P. aeruginosa</i>
185	Urocultivo estéril		30 días	<i>E. coli</i>

Si se analizan de manera individual los episodios de BA tratados y no tratados, se puede observar que desarrollaron PNF en las semanas posteriores 3/95 (3,15 %) episodios de BA no tratados frente a 2/203 (0,98%) episodios de BA tratados. Aunque la incidencia es tres veces mayor en los pacientes con episodios no tratados, la diferencia no es estadísticamente significativa ( $p = 0,38$ ).

### **7.5 Mortalidad en la cohorte y supervivencia del injerto.**

En este estudio no se pudo determinar la repercusión de la ITU sintomática o asintomática en la pérdida del injerto y en la mortalidad, debido a que sólo un paciente murió y sólo uno perdió el injerto. En ningún caso la causa se relacionó con episodios de ITU.

## **8. Discusión.**

El presente estudio es pionero en la descripción de una cohorte de trasplantados renales en la que se valora la evolución de la función del injerto renal a medio plazo en pacientes que desarrollaron BA y recibieron tratamiento antibiótico, comparado con sujetos que no presentaron BA.

Las características demográficas de la población que compone la cohorte analizada son similares a las descritas en la literatura (5, 6).

### **8.1 Estudio de la bacteriuria asintomática.**

#### **8.1.1 Frecuencia de bacteriuria asintomática y microorganismos causantes.**

La incidencia de BA en la población estudiada es semejante a la publicada en estudios previos sobre BA en trasplantados renales (5).

Los microorganismos más frecuentemente aislados como causantes de BA fueron similares a los publicados previamente, siendo el más frecuente en todas las series *Escherichia coli* (5, 6, 160).

En la tabla 37 se presentan de manera comparativa los resultados del presente estudio con los obtenidos en los estudios publicados previamente sobre BA en trasplantados renales.

**Tabla 37.** Características de los estudios publicados sobre BA comparados con el presente estudio.

Autor y referencia	Fecha de publicación	Edad media en años	Distribución por sexos Masculino/ Femenino	Nº de sujetos en la cohorte	Episodios detectados de BA	Detección y tratamiento sistemático	% de episodios de BA sobre el total de ITU	Incidencia de BA en el postrasplante	Seguimiento postrasplante
Ramsey et al (5)}.	1979	¿?	19 / 42 (44%) varones 16 / 23 (71%) mujeres	65	59	Si. No aclara periodicidad de la realización del urocultivo	91	0,74 episodios por paciente y año	14 meses
Prát et al (6)}.	1985	33	183 / 98	281	177	Si. No aclara la periodicidad de la realización del urocultivo	96	No es posible calcular la incidencia	Rango 1 mes a 16 años
Bandler (160)}.	2006	¿?	¿?	114	114	84 pacientes asintomáticos.		No es posible calcular la incidencia No es estudio longitudinal	3-6 meses
Presente estudio	2007	49	114 / 75	189	298	Si. Cada 15 días 1º trimestre, mensual hasta el mes 12, bimensual hasta el mes 18 y trimestral hasta el mes 36 postrasplante	87	Incidencia 0,52 episodios de BA por paciente y año	36 meses (Individual de cada paciente)

### **8.1.2 Características de la cohorte.**

Las características de los pacientes que desarrollaron BA comparados con los que no presentaron BA no mostraron diferencias, lo que otorga un carácter homogéneo a la población estudiada.

### **8.1.3 Bacteriuria asintomática y complicaciones.**

Los resultados del presente estudio muestran que en pacientes que desarrollaron BA, a pesar de recibir tratamiento antibiótico de manera sistemática, la presencia de cistitis, PNF y rechazo fue más frecuente que en pacientes que desarrollaron BA.

Los episodios de BA que se detectaron a lo largo del seguimiento de cada paciente ocurrieron tanto antes como después de los episodios de ITU sintomáticos (cistitis y PNF). Por tanto no se puede considerar a la BA estrictamente como un “factor de riesgo” de ITU sintomática, sino más bien como un “factor asociado”. Puede afirmarse que la presencia de episodios repetidos de BA identifica a un grupo de sujetos en los que es esperable que también sucedan más ITU sintomáticas. El conocer esta asociación podría ser de utilidad para los clínicos que realizan seguimiento de los pacientes portadores de un trasplante renal.

En contraposición al presente estudio, el trabajo de Blander et al (160) muestra que la detección de la BA después de los tres meses postrasplante no identifica pacientes con ITU sintomática grave, por lo que sugieren que la detección sistemática podría no ser necesaria a partir de este tiempo. Sin embargo, el estudio referido presenta algunas limitaciones: 1) no incluyó los episodios de BA que ocurrieron durante los tres primeros meses postrasplante; 2) el seguimiento fue breve (seis meses) comparado con el del presente estudio (36 meses); 3) la información aportada en el artículo no permite medir la incidencia de BA.

### **8.1.3.1 Bacteriuria asintomática y evolución de la función del injerto renal durante los tres primeros años postrasplante.**

La presencia de bacterias en el tracto urinario puede originar lesiones estructurales y consecuentemente alteraciones funcionales del tracto urinario, tanto por la bacteria infectante como por la respuesta inmunológica puesta en marcha para combatir la infección.

El trabajo de Dupont et al mostró que la persistencia de las bacterias en el tracto urinario puede ocurrir y ocasionar lesión en cualquier nivel del mismo (vejiga y parénquima renal) (144).

El desarrollo de PNF en pacientes con TxR puede empeorar el pronóstico del injerto (144). También la PNF oculta (infección alta asintomática) puede ocasionar daño renal, debido probablemente a la mayor susceptibilidad de los injertos renales a la infección ocasionada por la inmunosupresión a la que están expuestos (144).

En los estudios publicados sobre BA en trasplantados renales (5, 6, 160), no se valora la repercusión de la BA en la función del injerto renal, excepto en el trabajo de Dupont et al (144) y en el de Prat et al (6).

En el primero se realizó detección y tratamiento sistemático de la BA en pacientes con TxR y sus resultados sugieren la posibilidad de que el tratamiento de la misma es un factor protector en la evolución del injerto renal (144) pero en este estudio, los parámetros de medida de función renal sólo se estudiaron en el grupo de pacientes con ITU y en un momento determinado (no se evaluó la función renal del injerto a lo largo del tiempo). En el segundo los resultados mostraron que los pacientes que presentaron BA y recibieron tratamiento antibiótico tuvieron repercusión en la función del injerto renal. Pero este estudio no definió ni evaluó sistemática y protocolizadamente la función del injerto renal a lo largo del tiempo (6).

Los resultados del presente estudio muestran que los pacientes que desarrollaron BA y recibieron tratamiento antibiótico presentaron una evolución similar de la función del injerto renal, durante los tres años posteriores al trasplante, a la de los pacientes que no desarrollaron BA. Cuando se realizó el análisis por grupos, según el número de episodios de BA, la función del injerto renal fue similar durante los tres años de seguimiento comparado con la de pacientes que no desarrollaron episodios de BA.

Es necesario tener en cuenta que el presente estudio demuestra que el tratamiento sistemático de la BA, igualó la función del injerto renal de sujetos que desarrollaron BA con la de los sujetos que no tuvieron BA. Pero el presente estudio no compara grupos de pacientes con y sin tratamiento antibiótico de los episodios de BA, por lo que no se puede saber qué hubiera ocurrido con la función de los injertos si los episodios detectados de BA no se hubieran tratado sistemáticamente.

Es posible que la falta de tratamiento de la BA produzca el deterioro del injerto renal tanto por favorecer la formación de cicatrices fibrosas, como por aumentar la posibilidad de PNF (ver más adelante). Pero para demostrar el beneficio del tratamiento sistemático de los episodios de BA sobre el no tratamiento de los mismos, sería necesaria la realización de un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego que comparase la evolución de la función del injerto renal en pacientes con episodios de BA tratados sistemáticamente y no tratados.

Nosotros pensamos que, mientras no exista evidencia científica suficiente que demuestre que el tratamiento de la BA no aporta beneficios en los pacientes con TxR, la BA en estos pacientes debería ser tratada con antibióticos adecuados con el objetivo de conseguir similar evolución de la función renal que la de los pacientes en quienes la BA no ocurre.

### **8.1.3.2 Factores asociados al desarrollo de bacteriuria asintomática**

Los factores asociados con el desarrollo de BA no han sido evaluados en sujetos con TxR en estudios previos. El presente estudio mostró que el sexo femenino, la GNF como enfermedad que motivó el trasplante y el trasplante doble de riñón se asociaron de manera independiente con la presencia de BA.

Múltiples estudios demuestran que en la población general la BA es más frecuente en el sexo femenino (7, 47, 48, 67, 73, 83, 95, 136, 143, 146, 164). En mujeres sanas, la BA aumenta con la edad y su presencia en la juventud está claramente asociada con la actividad sexual. Conforme aumenta la edad, algunos factores como el déficit de acción de los estrógenos en la vagina, y otros como el prolapso, aumentan la incidencia de BA en estas pacientes (7, 171). La mayor incidencia en el sexo femenino en nuestra cohorte no es más que un reflejo de lo que ocurre en la población general.

La asociación entre GNF como enfermedad que motivó el TxR y BA podría explicarse por el mecanismo autoinmune implícito en el desarrollo de esta enfermedad. Es difícil encontrar una explicación biológica que justifique la mayor incidencia de BA y de PNF (ver apartado correspondiente) en los sujetos que fueron trasplantados por deterioro de sus riñones nativos por GNF, frente a otras etiologías del deterioro de la función renal. Pero lo cierto es que se trata de un factor asociado independiente, en el estudio multivariante, con un grado de significación no despreciable (OR: 2,07).

Es posible que la GNF previa al trasplante identifique a un grupo de sujetos que parte de una situación de mayor inmunosupresión en el momento del trasplante (por el tratamiento recibido para la propia enfermedad de base) y que precisa de mayor inmunosupresión en el postrasplante para evitar la recidiva de la enfermedad autoinmune sobre el injerto implantado.

Lamentablemente ninguno de los dos factores de riesgo es modificable (no lo es el sexo del paciente y tampoco la enfermedad renal de base). En



cuanto al trasplante doble de riñón, éste se hace cuando el donante “es subóptimo” (por ejemplo: donantes de mayor edad) y el receptor es un sujeto “añoso” que de otra manera tendría muy pocas posibilidades de recibir un órgano trasplantado si se incluyera en una lista de espera general. Por tanto, este factor tampoco debe ser considerado como modificable.

## **8.2 Estudio de la infección del tracto urinario (considerando globalmente sintomática y asintomática).**

Las bacterias causantes de ITU y la distribución de episodios de ITU fue similar a la de estudios publicados previamente (41, 91, 105, 116, 126). La distribución en precoces y tardíos también coincidió con lo publicado por Rubín et al (41) en cuanto a la mayor incidencia de PNF y bacteriemia de origen urinario en los primeros meses posteriores al trasplante, sin embargo en nuestro estudio encontramos PNF graves tardías. Esto sugiere que los pacientes con TxR tienen mayor riesgo de PNF durante los primeros seis meses posteriores al trasplante, pero la vigilancia no debería limitarse a este período debido a la posibilidad de desarrollar una ITU tardía potencialmente grave.

### **8.2.1 Influencia de la infección del tracto urinario en la función del injerto a medio plazo.**

Como se expresó en la introducción las consecuencias de la ITU en la evolución de la función del injerto son controvertidas. Los resultados de este trabajo muestran que la presencia de ITU considerando todos los episodios de cistitis, PNF y BA tratada sistemáticamente no tiene repercusión sobre la función del injerto renal a medio plazo coincidiendo con algunas publicaciones previas (13, 122, 124, 126). Sin embargo otros estudios muestran resultados opuestos (121, 127, 172).

Presentamos de manera comparativa los estudios referidos con sus características y resultados en la tabla 38.

**Tabla 38.**Características de estudios sobre relación de ITU y pronóstico del TxR

<b>Año</b>	<b>Autor. Referencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Limitaciones</b>
1974	Hamshire R J et al (124)	52 pacientes Seguimiento 2-3 años	Determinar la incidencia de ITU tardía postrasplante	La ITU no afecta la función del TxR.	No diferencia tipos de ITU No explica como mide función del TxR
1977	Krieger J N et al (172)	Retrospectivo 87 pacientes Seguimiento un año	Determinar la influencia del tipo bacteriológico de las ITU en el éxito o fracaso del injerto	La ITU precoz se asoció con peor supervivencia del injerto y de los pacientes	No mide función renal
1985	Cuvelier R et al (125)	Cohorte 63 trasplantes renales 1972-1977 (Seguimiento medio 7 años)	Analizar la incidencia, prevalencia y factores predisponentes de la ITU tardía	La ITU tardía no afecta la función y supervivencia del injerto y del paciente a los 5 años Necesidad de monitorización de la ITU	
1990	Chan PCK et al (122)	Cohorte 1983-1987 81 pacientes	Incidencia de ITU	El rechazo fue frecuente en pacientes con ITU. No hubo diferencias significativas en la supervivencia del injerto en pacientes con y sin ITU	Pocos pacientes No aclara si es retrospectivo o prospectivo No especifica tiempo de seguimiento No realiza búsqueda sistemática de ITU
1998	Takai K et al (126)	363 pacientes 1990 -1996 ( 6 meses de seguimiento)	Incidencia de ITU postrasplante e impacto de la edad en receptores de trasplante. Medir la relación entre ITU y supervivencia del injerto y del trasplante	ITU no tiene efecto en el rechazo y en supervivencia del injerto y del paciente a los 3 años del trasplante	No busca sistemáticamente ITU

(Continuación tabla 38).

Año	Autor. Referencia	Tipo de estudio	Objetivos	Conclusiones	Limitaciones
2001	Lyerova et al (13)	77 pacientes		Sin diferencias significativas en supervivencia del injerto en pacientes con y sin ITU a los 5 años	
2004	Abbott K C et al(121)	Cohorte retrospectiva del registro informático nacional 28.942 pacientes 1996-2000 (media de seguimiento 3 años)	Determinar incidencia, factores de riesgo y mortalidad asociados con ITU tardía. Determinar la asociación entre ITU y supervivencia del paciente y del injerto pos trasplante	La ITU tardía se asocia con incremento del riesgo de muerte y pérdida del injerto renal	Basado en estudio informático general no en historias clínicas No realiza búsqueda sistemática de ITU Imposibilidad de confirmar diagnóstico No establece si la ITU fue la causa primaria de muerte o fue consecuencia de la enfermedad subyacente
2005	Chuang P et al (127)	Cohorte retrospectiva 1996-2002 500 pacientes 42 meses de seguimiento ( 6- 78 meses)	Identificar factores predictivos de desarrollo de ITU y evaluar el impacto de la ITU en la supervivencia del injerto y del paciente	ITU se asocia con incremento del riesgo de mortalidad pero no con pérdida del injerto	No busca sistemáticamente la ITU No explica si las muertes se debieron a ITU o a la enfermedad subyacente

Es importante insistir que en el presente estudio se realizó una detección y tratamiento sistemático de los episodios de BA, por lo que no se puede determinar cual hubiera sido la repercusión sobre la función renal si ésto no se hubiera realizado.

### **8.2.2 Estudio de los factores asociados al desarrollo de infección urinaria (sintomática y asintomática).**

Al igual que en el estudio de factores asociados al desarrollo de BA, el presente estudio no mostró factores modificables asociados a la presencia de ITU. El sexo femenino, la GNF como enfermedad que motivó el trasplante y la realización de cirugías del tracto urinario después del trasplante se asociaron al desarrollo de ITU. Ante estos resultados podría plantearse en futuros estudios prospectivos la posibilidad de limitar la detección sistemática de la BA a aquellos sujetos con alguno de estos factores de riesgo.

### **8.3 Estudio de la pielonefritis.**

La incidencia de PNF en nuestro estudio fue menor a la descrita en la literatura publicada hasta el momento actual (91, 128-130). Se trata de estudios en los que no se realizó detección y tratamiento sistemático de la BA o se realizó sólo en los tres primeros meses tras el trasplante. En la tabla 39 presentamos de manera comparativa los estudios publicados referidos a PNF en pacientes con TxR.

**Tabla 39.** Estudios publicados sobre PNF en portadores de trasplante renal comparados con el presente estudio.

<b>Autor y año de la publicación</b>	<b>Estrategia</b>	<b>% pacientes con PNF del total de la cohorte</b>	<b>Tiempo de seguimiento</b>	<b>Incidencia de PNF por 100 pacientes y año</b>
<b>Giral (129) 2002</b>	Cotrimoxazol durante 3 meses No tratamiento de BA	13%	Mínimo 12 meses	?
<b>Kamath (128) 2006</b>	Tratamiento de BA los 3 primeros meses postrasplante	16,5%	27,5 meses (mediana)	8,8
<b>Valera (91) 2006</b>	No tratamiento de BA	23%	6 meses (mediana)	26
<b>Pelle (130) 2007</b>	No tratamiento de BA	14%	22 meses (mediana)	12
<b>Presente estudio 2007 Análisis global</b>	Tratamiento sistemático de BA	10%	36 meses (media y mediana)	4,4
<b>Presente estudio Subgrupo de pacientes con BA (96 pacientes)</b>	Tratamiento sistemático de BA	17,7%	36 meses (media y mediana)	7,6
<b>Presente estudio Subgrupo de pacientes sin BA (93 pacientes)</b>	Tratamiento sistemático de BA	2,15%	36 meses (media y mediana)	1,07

En nuestro estudio la incidencia de PNF fue mayor en el grupo de pacientes que presentó BA y recibió tratamiento antibiótico sistemático (17/96

pacientes, 22 episodios) que en los pacientes que nunca desarrollaron BA (2/93 pacientes, 3 episodios) ( $p < 0,05$ ). Por tanto, se puede afirmar que el tratamiento antibiótico sistemático de la BA no es una estrategia suficiente para igualar el riesgo de PNF de estos pacientes con los que nunca presentaron BA. Sin embargo, cuando se compara con estudios previos en los que la BA no se detectó ni trató sistemáticamente, llama la atención que la incidencia de PNF en nuestra cohorte es francamente inferior a la detectada en las de estudios previos, lo cual sugiere un efecto protector del tratamiento sistemático de la BA sobre el desarrollo de PNF.

Este estudio comparativo de la incidencia de PNF presenta algunas limitaciones: la información disponible en los estudios previos publicados permite calcular la mediana (pero no la media) de seguimiento y no se pueden descartar otros factores diferenciadores entre cohortes además del tratamiento o no sistemático de la BA (técnicas quirúrgicas, inmunosupresión, etc.).

### **8.3.1 Influencia de la pielonefritis en la función del injerto a medio plazo.**

Las consecuencias de la PNF en la función del injerto renal son controvertidas. La PNF que ocurre durante los primeros tres meses posteriores al trasplante puede deteriorar la función del injerto independientemente de los episodios de rechazo. Un reciente estudio publicado por Pelle et al (130), mostró que la PNF es un factor de riesgo independiente asociado con el deterioro de la función renal. Sin embargo, otros estudios como el de Giral et al (129) y Kamath et al (128) muestran que la PNF no afecta la supervivencia del injerto ni del paciente.

En el presente estudio los pacientes con PNF, comparados con los que no desarrollaron PNF, presentaron similar evolución en la función del injerto renal durante los 36 meses de seguimiento. La tabla 40 muestra comparativamente los estudios publicados hasta el momento dirigidos al estudio de PNF en trasplantados renales.

**Tabla 40.** Características comparativas de los estudios sobre PNF.

<b>Año</b>	<b>Autor y Referencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>Limitaciones</b>
<b>2002</b>	<b>Giral M et al (129)</b>	Cohorte 1.387 pacientes	Determinar los factores de riesgo de PNF, ITU recurrente y el impacto de la PNF en la supervivencia del injerto	La PNF no fue un factor independiente que influye en la supervivencia del injerto. El desarrollo del primer episodio de PNF dentro de los 3 primeros meses postrasplante fue un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto	
<b>2006</b>	<b>Kamath N S et al (128)</b>	Estudio retrospectivo 1022 trasplantados periodo de seguimiento 10 años (media)	Valorar las consecuencias a largo plazo de la PNF en la supervivencia del injerto y del paciente	La PNF no afecta la supervivencia del injerto ni del paciente	
<b>2007</b>	<b>Pellé G et al (130)</b>	Cohorte retrospectiva de 172 pacientes trasplantados renales 2000-2005 (665 días de seguimiento) (mediana)	Caracterizar la frecuencia de microorganismos causantes de PNF, analizar los factores asociados a PNF y evaluar el impacto de la PNF en la función renal de pacientes con trasplante renal	La PNF es un factor de riesgo independiente asociado con el deterioro de la función renal	Estudio en un solo centro Retrospectivo Cohorte 25 pacientes Definiciones de ITU no claras
<b>2007</b>	<b>Presente estudio</b>	Cohorte retrospectiva de 189 pacientes 2002-2006 36 meses de seguimiento individual para cada paciente	Validar una estrategia de detección y tratamiento sistemático de BA en trasplantados renales	La presencia de PNF no deteriora la función renal del injerto durante los tres años posteriores al trasplante	Estudio en un solo centro Retrospectivo 19 pacientes

### **8.3.2 Pielonefritis y rechazo.**

No hay uniformidad de criterio sobre el efecto de la PNF en el rechazo. El incremento del riesgo de infección generalmente se explica por la intensidad y el tiempo de exposición a la terapia inmunosupresora (1, 173, 174). Muller et al (173) mostraron que los pacientes con rechazo crónico del injerto tuvieron más ITU que los pacientes sin episodios de rechazo. En contraposición con el anterior, Giral et al (129) mostró que los episodios de rechazo no constituyeron un factor de riesgo asociado al desarrollo de PNF. El presente estudio mostró una asociación significativa entre episodios de rechazo agudo y PNF.

Tanto en el presente estudio como en el de Muller et al (173) se observa que los episodios de PNF como los de rechazo ocurren con más frecuencia en el mismo grupo de pacientes, por lo que se puede afirmar que son factores asociados. Pero en ambos estudios es difícil establecer una relación temporal unidireccional entre PNF y rechazo, ya que en ambas cohortes incluyen sujetos que primero tuvieron el episodio de PNF y posteriormente el rechazo y al revés. Por tanto, no se puede afirmar que la PNF sea un factor de riesgo de rechazo ni viceversa. Pero claramente ambos fenómenos identifican a un grupo de pacientes en los que las complicaciones postrasplante son más frecuentes.

### **8.3.3 Factores asociados al desarrollo de pielonefritis**

Los factores asociados al desarrollo de PNF son controvertidos. El presente estudio mostró que la presencia de dos o más episodios de BA, la GNF como causa del TxR, la presencia de al menos un episodio de rechazo agudo durante el seguimiento y el desarrollo de enfermedad por CMV fueron factores asociados de manera independiente con el desarrollo de PNF.

Estos resultados coinciden con los del estudio de Pelle et al (130) que encontró como factores de riesgo de PNF el sexo femenino y los episodios de rechazo agudo. El estudio de Giral et al (129) también encontró que los receptores femeninos tienen más riesgo de desarrollar PNF que los hombres.



En estudios previos se ha demostrado que la enfermedad por CMV se asocia significativamente al desarrollo de infección bacteriana en portadores de un trasplante de órgano sólido. CMV se puede considerar como un microorganismo “oportunista” que simplemente identifica a sujetos más inmunodeprimidos después del trasplante y por tanto con mayor riesgo de infecciones en general.

Al igual que se comentó previamente para los factores de riesgo de BA y de ITU en general, en el presente estudio no se han identificado factores asociados a PNF susceptibles de modificación para disminuir la incidencia de esta enfermedad infecciosa, excepto el tratamiento sistemático de los episodios detectados de BA. Como se ha comentado previamente, es posible que el tratamiento sistemático de la BA actúe como un factor protector de desarrollo de PNF, aunque no consiga igualar el riesgo con el de los sujetos que no tienen BA durante el seguimiento postrasplante.

#### **8.3.4 Detección y tratamiento de bacteriuria asintomática como estrategia para disminuir la incidencia de PNF en trasplantados renales.**

La estrategia de detección y tratamiento sistemático de la BA resultó insuficiente para disminuir la incidencia de PNF porque:

- Un tercio de las PNF ocurrieron durante los primeros 15 días posteriores al trasplante. Éste es el momento de máxima inmunosupresión, existen alteraciones anatómicas postquirúrgicas, utilización de catéteres urinarios, etc. que pueden condicionar el desarrollo de PNF. El primer urocultivo para la detección de BA se realizó a los 15 días del TxR, por lo que se puede considerar que la estrategia no está diseñada para la prevención de la PNF en este período inmediato postrasplante.

- En un tercio de los episodios no se aplicó adecuadamente la estrategia por inasistencia al control del episodio de BA detectado por parte del paciente o porque el médico no indicó tratamiento.

- En el tercio restante el urocultivo previo al desarrollo de la PNF (programado según la estrategia, quincenal o mensualmente según el mes postrasplante en el que se encontraba el paciente) resultó estéril. Es posible que los sujetos con máxima presencia de factores asociados a PNF (por ejemplo mujeres trasplantadas por GNF con BA de repetición y alteraciones anatómicas) se beneficien de la detección sistemática de la BA en intervalos más cortos de tiempo; por ejemplo cada 15 días durante los primeros años tras el trasplante. Pero esta estrategia requeriría de desplazamientos frecuentes del paciente al hospital que terminarían repercutiendo en su calidad de vida.

Si bien este estudio no fue diseñado para comparar el grupo con BA tratada sistemáticamente con el no tratado, cabe destacar que algunos episodios de BA que no recibieron tratamiento se siguieron de episodios de PNF originados por la misma bacteria dentro de los 30 días posteriores. Los aislamientos bacterianos fueron estudiados con tipificación y antibiograma pero no se realizó análisis molecular de las cepas. Por lo que no podemos demostrar que la BA y la PNF hubiesen ocurrido por la misma cepa.

Como se ha comentado previamente, a pesar de la insuficiencia de la estrategia, consideramos que la menor incidencia global de PNF hallada en nuestro estudio comparado con lo publicado en la literatura, probablemente pueda atribuirse a que los pacientes que presentaron BA recibieron tratamiento de manera sistemática.

Teniendo en cuenta la morbilidad y mortalidad que condiciona la PNF y a tenor de los resultados del presente estudio, pensamos que en nuestro centro se debe mantener la estrategia actual de detección y tratamiento sistemático de la BA, hasta el desarrollo de un estudio prospectivo comparativo de ambas alternativas.

#### **8.4 Limitaciones del estudio.**

El presente estudio presenta algunas limitaciones que se señalan a continuación.

Sobre el tipo de estudio:

- El tipo de estudio elegido (cohorte retrospectiva observacional) no permite valorar de manera comparativa el efecto del tratamiento o no de los episodios de BA detectados. Para ello, hubiera sido necesario un estudio prospectivo de comparación de cohortes (tratamiento vs. no tratamiento).

Sobre la selección y características de la cohorte:

- Todos los pacientes incluidos en la cohorte cumplieron con los criterios de inclusión y todos cumplieron con la estrategia de detección y tratamiento de la BA durante los 36 meses de duración del estudio. Los datos microbiológicos y de estudios analíticos fueron correlacionados con la intranet del hospital. Sin embargo, debido al carácter retrospectivo del estudio, no se puede excluir la pérdida de información en algún caso.
- No se pudo determinar la repercusión de la ITU en la pérdida del injerto y en la mortalidad, debido a que sólo un paciente murió y sólo uno perdió el injerto (en ningún caso la causa de muerte o pérdida del injerto se relacionó con episodios de ITU sintomática o asintomática).

Sobre el procedimiento y los métodos de estudio:

- No se realizaron estudios de biología molecular para comprobar que el tipo bacteriano fue el mismo en caso de recaída. Por esto no podemos descartar la posibilidad que los casos en los que la BA ocurrió antes del desarrollo de la PNF, se tratara de bacterias diferentes. Si bien es cierto que para la definición de reinfección y recaída se emplearon los criterios clínicos admitidos y que son empleados en otros estudios de ITU.

- El seguimiento de los pacientes fue de 36 meses. Si bien es un plazo de tiempo razonable, considerando la supervivencia esperada para los pacientes y los injertos, hubiese sido deseable al menos 5 años de seguimiento.

### **8.5 Estudios futuros.**

- Sería de interés la realización de un estudio prospectivo doble ciego aleatorizado que evalúe el impacto del tratamiento o no de la BA detectada y tratada sistemáticamente en la evolución de la función del injerto y en la incidencia de PNF en portadores de un TxR.

## 9. Corolario.

- Los pacientes portadores de un trasplante renal se dividen en dos grandes grupos en cuanto a la incidencia de BA: aproximadamente un 50% de los trasplantados renales no presenta este tipo de infección, mientras que el 50% restante presenta episodios de BA (con cierta frecuencia BA de repetición).
- Los factores asociados de manera independiente al desarrollo de BA fueron el sexo femenino, GNF como causa de la nefropatía que condujo al trasplante y la realización de trasplante doble de riñón. Ninguno de estos factores es susceptible de modificación, aunque su presencia debe alertar sobre el mayor riesgo de desarrollo de infecciones urinarias en trasplantados renales.
- La BA, a pesar de su tratamiento sistemático, se asoció de manera significativa con ITU sintomática, ITU persistente y PNF. El desarrollo de más de cinco episodios de BA se asoció de manera significativa e independiente con el rechazo del órgano trasplantado. Por esto y por las potenciales repercusiones de la PNF y el rechazo en el injerto renal, la detección y tratamiento sistemático de la BA se justifica en pacientes con TxR.
- Los factores de riesgo asociados de manera independiente con el desarrollo de PNF sobre el riñón trasplantado fueron la BA de repetición (a pesar de su tratamiento sistemático), la glomerulonefritis como causa de la nefropatía que condujo al trasplante y la enfermedad por CMV después del trasplante. El trasplante simple de riñón resultó un factor protector frente al desarrollo de PNF.
- Los factores asociados al desarrollo de ITU detectados en el presente estudio (sexo femenino, GNF como motivo del TxR, enfermedad por CMV, presencia de dos o más episodios de BA, dos o más cirugías del tracto urinario después del TxR y al menos un episodio de rechazo agudo) no son

modificables, sin embargo permiten la identificación de un grupo de pacientes en los que la vigilancia debería ser más cuidadosa.

- La incidencia de PNF fue significativamente mayor en el grupo de trasplantados con episodios de BA (a pesar de su tratamiento sistemático) que en el grupo que nunca desarrolló BA. Pero la incidencia de PNF en el subgrupo de sujetos con BA tratada de manera sistemática fue menor que la publicada en series previas de trasplantados renales en los que la BA no se trató de manera sistemática. Esto sugiere que el tratamiento de la BA contribuiría a la menor incidencia de PNF en esta población.
- No se detectaron diferencias en la función del injerto durante los tres años posteriores al trasplante entre aquellos sujetos que presentaron episodios de PNF y los que nunca desarrollaron esta complicación. No obstante el desarrollo de PNF identifica a un grupo de portadores de trasplante renal en los que es más frecuente el desarrollo de rechazo del órgano trasplantado.
- No se detectaron diferencias en la función del injerto renal durante los tres años posteriores al TxR entre sujetos que presentaron episodios de BA tratada sistemáticamente y sujetos que nunca desarrollaron episodios de BA. Sin embargo la presencia de más de cinco episodios de BA, a pesar de su tratamiento sistemático identifica un grupo de pacientes en los que la PNF y el rechazo son más frecuentes.

## **10. Conclusiones.**

- Los sujetos portadores de un TxR con BA detectada y tratada de manera sistemática tienen una evolución de la función renal del injerto a medio plazo similar a la de aquellos sujetos que no presentaron BA.
- La estrategia de detección y tratamiento sistemático de la BA es insuficiente para prevenir el desarrollo de PNF.

## **11. Comunicaciones en relación con la tesis.**

- S. Fiorante, F. López-Medrano, P Ferrando, A. De la Cámara, R. San Juan, M. Lizasoain, A. Lalueza, J. M. Morales, A. Andrés, J.M. Aguado.

Systematic Treatment Asymptomatic Bacteriuria Do Not Protect from Acute Pyelonephritis in Renal Transplant Recipients. [ICCAC. 2007.]  
Presentación: L-496. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, Estados Unidos, Septiembre de 2007.



## 12. Bibliografía.

1. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338(24):1741-51.
2. United Network for Organ Sharing. Home page. Accesible en: <http://www.unos.org>; 2004.
3. Organizacion Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. España.2007. Accesible en: [http://www.ont.es/Estadistica?accion=1&id\\_nodo=19&id\\_estadistica=50&perfil=](http://www.ont.es/Estadistica?accion=1&id_nodo=19&id_estadistica=50&perfil=).
4. Loinaz C, Pérez B. Anatomía quirúrgica del trasplante y su relación con la infección. Trasplante abdominal. En: Aguado JM, editor. Infecciones en Pacientes Trasplantados. 2 ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004. p. 16-46.
5. Ramsey DE, Finch WT, Birtch AG. Urinary tract infections in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 1979;114(9):1022-5.
6. Prat V, Horcickova M, Matousovic K, Hatala M, Liska M. Urinary tract infection in renal transplant patients. *Infection* 1985;13(5):207-10.
7. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(5):643-54.
8. Rueda de prensa de la Ministra de Sanidad el 4 de Enero de 2006. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Accesible en: <http://www.consumer.es/web/es/salud/2006/01/04/148319.php>.
9. Amante AJ, Kahan BD. Technical complications of renal transplantation. *Surg Clin North Am* 1994;74(5):1117-31.
10. Garcia de Jalon Martinez A, Pascual Regueiro D, Trivez Boned MA, Sancho Serrano C, Mallen Mateo E, Gil Martinez P, et al. Trasplante Renal. Técnicas y Complicaciones. *Actas Urol Esp* 2003;27(9):662-77.
11. Odland MD. Surgical technique/post-transplant surgical complications. *Surg Clin North Am* 1998;78(1):55-60.
12. Gutierrez del Pozo R, Truan Cacho D, Franco de Castro A. Trasplante Renal de donante vivo: un procedimiento quirúrgico. *Arch Esp Urol* 2005;58(6):521-30.
13. Lyerova L, Lacha J, Skibova J, Teplan V, Vitko S, Schuck O. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal

transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001;6(2):19-20.

14. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(2):108-17.
15. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343(1):37-49.
16. Rodríguez M, Álvarez-Mon M. Respuesta inmune frente a la infección. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en Pacientes Trasplantados*. 2 ed. Madrid: Elsevier. España; 2004. p. 60-73.
17. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343(5):338-44.
18. Schwartz RS. Shattuck lecture: Diversity of the immune repertoire and immunoregulation. *N Engl J Med* 2003;348(11):1017-26.
19. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715-29.
20. Offermann G. Immunosuppression for long-term maintenance of renal allograft function. *Drugs* 2004;64(12):1325-38.
21. Danovitch GM. Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1999;31(8A):2S-6S.
22. Cuervas Mons V. Medicamentos inmunosupresores. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en Pacientes Trasplantados*. Madrid.: Elsevier. España; 2004. p. 90-112.
23. Martín-Davila P, Blanes M, Fortun J. Inmunosupresión e infección en receptores de trasplante. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(2):143-54.
24. Morales JM, Campistol JM, Kreis H, Mourad G, Eris J, Schena FP, et al. Sirolimus-based therapy with or without cyclosporine: long-term follow-up in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2005;37(2):693-6.
25. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006;81(9):1234-48.
26. Whiting JF, Rossi SJ, Hanto DW. Infectious complications after OKT3 induction in liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3(6):563-70.

27. Sgro C. Side-effects of a monoclonal antibody, muromonab CD3/orthoclone OKT3: bibliographic review. *Toxicology* 1995;105(1):23-9.
28. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2005;352(26):2705-13.
29. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006;81(10):1361-7.
30. Watson CJ, Bradley JA, Friend PJ, Firth J, Taylor CJ, Bradley JR, et al. Alemtuzumab (CAMPATH 1H) induction therapy in cadaveric kidney transplantation--efficacy and safety at five years. *Am J Transplant* 2005;5(6):1347-53.
31. First MR, Fitzsimmons WE. New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 2004;77(9 Suppl):S88-92.
32. Gabardi S, Cerio J. Future immunosuppressive agents in solid-organ transplantation. *Prog Transplant* 2004;14(2):148-56.
33. Vincenti F. Immunosuppression minimization: current and future trends in transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):1940-8.
34. Kahan BD, Troncoso P. Introduction to solid organ transplantation. In: Bowden RA LP PC, editor. *Transplant infections*. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins; 2003. p. 17-27.
35. Gavdalá J, Pahissa A. Factores de riesgo y cronología de la infección en el trasplante de órgano sólido. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en Pacientes Trasplantados*. 2 ed. Madrid: Elsevier España S.A; 2004. p. 152-163.
36. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in the renal transplant recipient. *Am J Med* 1981;70(2):405-11.
37. Michaels MG, Green M, Wald ER, Starzl TE. Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;165(1):170-4.
38. Whimbey E, Bodey GP. Viral pneumonia in the immunocompromised adult with neoplastic disease: the role of common community respiratory viruses. *Semin Respir Infect* 1992;7(2):122-31.
39. Lopez-Medrano F, Aguado JM, Lizasoain M, Folgueira D, Juan RS, Diaz-Pedroche C, et al. Clinical implications of respiratory virus infections in solid organ transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 2007;84(7):851-6.

40. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44(1):221-36.
41. Rubin RH. Infection in the Organ Transplant Recipient. En: Rubin RH, Young LS, Russell P, editors. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3 ed. New York: Plenum Publishing Corporation; 1981. p. 629-705.
42. Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, Perez G, Ramos MJ, Aguado JM, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(5):722-6.
43. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352(11):1103-11.
44. Kanj SS, Sharara AI, Clavien PA, Hamilton JD. Cytomegalovirus infection following liver transplantation: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;22(3):537-49.
45. Hornef MW, Bein G, Fricke L, Steinhoff J, Wagner HJ, Hinderer W, et al. Coincidence of Epstein-Barr virus reactivation, cytomegalovirus infection, and rejection episodes in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;60(5):474-80.
46. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, Luzzati R, Jenkins RL, Lewis WD, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170(3):644-52.
47. Jellheden B, Norrby RS, Sandberg T. Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care. Bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection. *Scand J Prim Health Care* 1996;14(2):122-8.
48. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):273-80.
49. Murphy JJ, Schoenberg HW, Rattner WH, Scott RH. The role of the lymphatic system in pyelonephritis. *Surg Forum* 1960;10:880-3.
50. Roberts AP, Phillips R. Bacteria causing symptomatic urinary tract infection or asymptomatic bacteriuria. *J Clin Pathol* 1979;32(5):492-6.
51. Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lidin-Janson G, Lindberg U, Svanborg Eden C. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect Immun* 1981;31(2):564-70.

52. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, Imada A, Tsuchiya K. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli* in mice. *Infect Immun* 1983;39(3):1307-15.
53. Hanson LA, Ahlstedt S, Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Larsson P, et al. Antigens of *Escherichia coli*, human immune response, and the pathogenesis of urinary tract infections. *J Infect Dis* 1977;136 Suppl:S144-9.
54. Mobley HL, Belas R, Lockatell V, Chippendale G, Trifillis AL, Johnson DE, et al. Construction of a flagellum-negative mutant of *Proteus mirabilis*: effect on internalization by human renal epithelial cells and virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1996;64(12):5332-40.
55. Mardh PA, Colleen S, Hovelius B. Attachment of bacteria to exfoliated cells from the urogenital tract. *Invest Urol* 1979;16(5):322-6.
56. Weyrauch HM, Bassett JB. Ascending infection in an artificial urinary tract. An experimental study. *Stanford Med Bull* 1951;9(1):25-9.
57. Boyarsky S, Labay P. Ureteral motility. *Annu Rev Med* 1969;20:383-94.
58. Svanborg-Eden C, Hagberg L, Hull R, Hull S, Magnusson KE, Ohman L. Bacterial virulence versus host resistance in the urinary tracts of mice. *Infect Immun* 1987;55(5):1224-32.
59. Mobley HL, Green DM, Trifillis AL, Johnson DE, Chippendale GR, Lockatell CV, et al. Pyelonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cells: role of hemolysin in some strains. *Infect Immun* 1990;58(5):1281-9.
60. Numazaki Y, Kumasaka T, Yano N, Yamanaka M, Miyazawa T, Takai S, et al. Further study on acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus type 11. *N Engl J Med* 1973;289(7):344-7.
61. Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest* 1968;47(10):2374-90.
62. Asscher AW, Sussman M, Weiser R. Bacterial growth in human urine. In: O Grady F BW, editor. *Urinary Tract Infection*. London Oxford University Press; 1968. p. 3-13.
63. Stamey TA, Fair WR, Timothy MM, Chung HK. Antibacterial nature of prostatic fluid. *Nature* 1968;218(5140):444-7.
64. Bryant RE, Sutcliffe MC, McGee ZA. Human polymorphonuclear leukocyte function in urine. *Yale J Biol Med* 1973;46(2):113-24.

65. Parsons CL, Greenspan C, Mulholland SG. The primary antibacterial defense mechanism of the bladder. *Invest Urol* 1975;13(1):72-8.
66. Parsons CL, Mulholland SG, Anwar H. Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (heparin). *Infect Immun* 1979;24(2):552-7.
67. Bennett CJ, Young MN, Darrington H. Differences in urinary tract infections in male and female spinal cord injury patients on intermittent catheterization. *Paraplegia* 1995;33(2):69-72.
68. Svensson M, Lindstedt R, Radin NS, Svanborg C. Epithelial glucosphingolipid expression as a determinant of bacterial adherence and cytokine production. *Infect Immun* 1994;62(10):4404-10.
69. Agace W, Hedges S, Andersson U, Andersson J, Ceska M, Svanborg C. Selective cytokine production by epithelial cells following exposure to *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1993;61(2):602-9.
70. Hedges SR, Agace WW, Svanborg C. Epithelial cytokine responses and mucosal cytokine networks. *Trends Microbiol* 1995;3(7):266-70.
71. Mannhardt W, Becker A, Putzer M, Bork M, Zepp F, Hacker J, et al. Host defense within the urinary tract. I. Bacterial adhesion initiates an uroepithelial defense mechanism. *Pediatr Nephrol* 1996;10(5):568-72.
72. Mannhardt W, Putzer M, Zepp F, Schulte-Wissermann H. Host defense within the urinary tract. II. Signal transducing events activate the uroepithelial defense. *Pediatr Nephrol* 1996;10(5):573-7.
73. Hanson LA, Fasth A, Jodal U, Kaijser B, Svanborg Eden C. Biology and pathology of urinary tract infections. *J Clin Pathol* 1981;34(7):695-700.
74. de Ree JM, van den Bosch JF. Serological response to the P fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *Infect Immun* 1987;55(9):2204-7.
75. Mattsby-Baltzer I, Claesson I, Hanson LA, Jodal U, Kaijser B, Lindberg U, et al. Antibodies to lipid A during urinary tract infection. *J Infect Dis* 1981;144(4):319-28.
76. Hopkins WJ, Uehling DT, Balish E. Local and systemic antibody responses accompany spontaneous resolution of experimental cystitis in cynomolgus monkeys. *Infect Immun* 1987;55(9):1951-6.
77. Rene P, Dinolfo M, Silverblatt FJ. Serum and urogenital antibody responses to *Escherichia coli* pili in cystitis. *Infect Immun* 1982;38(2):542-7.

78. Rene P, Silverblatt FJ. Serological response to *Escherichia coli* pili in pyelonephritis. *Infect Immun* 1982;37(2):749-54.
79. Jack D S, Donald K. Infecciones urinarias. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RM, editors. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas*. 5<sup>o</sup> ed. Buenos Aires.: Panamericana; 2002. p. 935-968.
80. Hedges S, Anderson P, Lidin-Janson G, de Man P, Svanborg C. Interleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract with gram-negative bacteria. *Infect Immun* 1991;59(1):421-7.
81. Svanborg Eden C, Gotschlich EC, Korhonen TK, Leffler H, Schoolnik G. Aspects on structure and function of pili on uropathogenic *Escherichia coli*. *Prog Allergy* 1983;33:189-202.
82. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev* 1991;4(1):80-128.
83. Fowler JE, Jr., Latta R, Stamey TA. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. VIII. The role of bacterial interference. *J Urol* 1977;118(2):296-8.
84. Svanborg-Eden C, Jodal U. Attachment of *Escherichia coli* to urinary sediment epithelial cells from urinary tract infection-prone and healthy children. *Infect Immun* 1979;26(3):837-40.
85. Parsons CL, Schmidt JD. In vitro bacterial adherence to vaginal cells of normal and cystitis-prone women. *J Urol* 1980;123(2):184-7.
86. Freedman LR, Beeson PB. Experimental pyelonephritis. IV. Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney. *Yale J Biol Med* 1958;30(6):406-14.
87. Beeson PB, Rowley D. The anticomplementary effect of kidney tissue; its association with ammonia production. *J Exp Med* 1959;110:685-97.
88. Rocha H, Fekety FR, Jr. Acute Inflammation in the Renal Cortex and Medulla Following Thermal Injury. *J Exp Med* 1964;119:131-8.
89. Turck M, Stamm W. Nosocomial infection of the urinary tract. *Am J Med* 1981;70(3):651-4.
90. Bronsema DA, Adams JR, Pallares R, Wenzel RP. Secular trends in rates and etiology of nosocomial urinary tract infections at a university hospital. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):414-6.
91. Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38(8):2414-5.

92. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1150-8.
93. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Infección urinaria. Accesible en: [www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/](http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/).
94. Johnson JR. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(6):873; author reply 873-4.
95. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):551-81.
96. Houston M. Uncomplicated urinary tract infection in women. Diagnostic and therapeutic recommendations by the Institute for Clinical Systems Integration. *Postgrad Med* 1999;105(5):181-3, 187-8.
97. Velasco M, Martinez JA, Moreno-Martinez A, Horcajada JP, Ruiz J, Barranco M, et al. Blood cultures for women with uncomplicated acute pyelonephritis: are they necessary? *Clin Infect Dis* 2003;37(8):1127-30.
98. Sandler CM, Amis ES, Jr., Bigongiari LR, Bluth EI, Bush WH, Jr., Choyke PL, et al. Imaging in acute pyelonephritis. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000;215 Suppl:677-81.
99. Deitch EA. Infection in the compromised host. *Surg Clin North Am* 1988;68(1):181-97.
100. Munoz P. Management of urinary tract infections and lymphocele in renal transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S53-7.
101. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):707-17.
102. Anderson RU. Urinary tract infections in compromised hosts. *Urol Clin North Am* 1986;13(4):727-34.
103. Martinez-Marcos F, Cisneros J, Gentil M, Algarra G, Pereira P, Aznar J, et al. Prospective study of renal transplant infections in 50 consecutive patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(12):1023-8.
104. Mroz E, Uzar J, Szepietowski T, Starek J, Bartelmus J. Urinary tract infections in the first three months following kidney transplantation. *Pol Tyg Lek* 1993;48(20-22):448-51.
105. Renoult E, Aouragh F, Mayeux D, Hestin D, Hubert J, L'Hermite J, et al. Urinary tract infections during the 1st month after kidney transplantation. *Agressologie* 1992;33 Spec No 3:147-50.



106. Kahan BD, Flechner SM, Lorber MI, Golden D, Conley S, Van Buren CT. Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 1987;43(2):197-204.
107. Ghasemian SM, Guleria AS, Khawand NY, Light JA. Diagnosis and management of the urologic complications of renal transplantation. *Clin Transplant* 1996;10(2):218-23.
108. Pearson JC, Amend WJ, Jr., Vincenti FG, Feduska NJ, Salvatierra O, Jr. Post-transplantation pyelonephritis: factors producing low patient and transplant morbidity. *J Urol* 1980;123(2):153-6.
109. Rubin RH, Fang LS, Cosimi AB, Herrin JT, Varga PA, Russell PS, et al. Usefulness of the antibody-coated bacteria assay in the management of urinary tract infection in the renal transplant patient. *Transplantation* 1979;27(1):18-20.
110. Goya N, Tanabe K, Iguchi Y, Oshima T, Yagisawa T, Toma H, et al. Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection* 1997;25(2):101-5.
111. Semeniuk H, Church D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1999;37(9):3051-2.
112. Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control* 1992;20(5):239-47.
113. Lin MF, Lau YJ, Hu BS, Shi ZY, Lin YH. Bacteremia in renal transplant recipients: retrospective analysis of 60 episodes in a teaching hospital. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001;64(2):108-14.
114. Lazinska B, Ciszek M, Rokosz A, Sawicka-Grzelak A, Paczek L, Luczak M. Bacteriological urinalysis in patients after renal transplantation. *Pol J Microbiol* 2005;54(4):317-21.
115. Trouillhet I, Benito N, Cervera C, Rivas P, Cofan F, Almela M, et al. Influence of age in renal transplant infections: cases and controls study. *Transplantation* 2005;80(7):989-92.
116. Schmaldienst S, Dittrich E, Horl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002;12(2):125-30.
117. Brown PD. Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4(6):525-528.

118. Rao KV, Andersen RC. Long-term results and complications in renal transplant recipients. Observations in the second decade. *Transplantation* 1988;45(1):45-52.
119. Grekas D, Thanos V, Dioudis C, Alivannis P, Tourkantonis A. Treatment of urinary tract infections with ciprofloxacin after renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993;31(6):309-11.
120. Oguz Y, Bulucu F, Oktenli C, Doganci L, Vural A. Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. *Cent Eur J Public Health* 2002;10(4):153-6.
121. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(2):353-62.
122. Chan PC, Cheng IK, Wong KK, Li MK, Chan MK. Urinary tract infections in post-renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 1990;22(4):389-96.
123. Naghibi M, Nazemian F. Postrenal transplantation urinary tract infections. *Transplant Proc* 2003;35(7):2684.
124. Hamshere RJ, Chisholm GD, Shackman R. Late urinary-tract infection after renal transplantation. *Lancet* 1974;2(7884):793-4.
125. Cuvelier R, Pirson Y, Alexandre GP, van Ypersele de Strihou C. Late urinary tract infection after transplantation: prevalence, predisposition and morbidity. *Nephron* 1985;40(1):76-8.
126. Takai K, Aoki A, Suga A, Tollemar J, Wilczek HE, Naito K, et al. Urinary tract infections following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30(7):3140-1.
127. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19(2):230-5.
128. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2006;8(3):140-7.
129. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int* 2002;61(5):1880-6.
130. Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007;7(4):899-907.

131. Zhanel GG, Harding GK, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. *Rev Infect Dis* 1991;13(1):150-4.
132. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):647-62.
133. Waites KB, Canupp KC, DeVivo MJ. Epidemiology and risk factors for urinary tract infection following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74(7):691-5.
134. Bakke A, Digranes A. Bacteriuria in patients treated with clean intermittent catheterization. *Scand J Infect Dis* 1991;23(5):577-82.
135. Chaudhry A, Stone WJ, Breyer JA. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993;21(2):180-3.
136. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician* 2006;74(6):985-90.
137. Consenso intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. Sociedad Argentina de Urología, Sociedad Argentina de Medicina, Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica, Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires. 2006. Accesible en: [www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar).
138. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):367-94.
139. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28 Suppl 1:S42-8.
140. Mizunoe Y, Matsumoto T, Sakumoto M, Kubo S, Mochida O, Sakamoto Y, et al. Renal scarring by mannose-sensitive adhesin of *Escherichia coli* type 1 pili. *Nephron* 1997;77(4):412-6.
141. Rice JC, Peng T, Kuo YF, Pendyala S, Simmons L, Boughton J, et al. Renal allograft injury is associated with urinary tract infection caused by *Escherichia coli* bearing adherence factors. *Am J Transplant* 2006;6(10):2375-83.
142. Meiland R, Stolk RP, Geerlings SE, Peeters PH, Grobbee DE, Coenjaerts FE, et al. Association between *Escherichia coli* bacteriuria and renal function in women: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2007;167(3):253-7.
143. Ronald AR, Pattullo AL. The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am* 1991;75(2):299-312.

144. Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation* 2007;84(3):351-5.
145. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A, Jr. Urinary Tract Infection in School Children: An Epidemiologic, Clinical and Laboratory Study. *Medicine (Baltimore)* 1964;43:91-130.
146. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343(14):992-7.
147. Nicolle LE, Bjornson J, Harding GK, MacDonell JA. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983;309(23):1420-5.
148. Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AR, Landis SJ, Duperval R, Harding GK, et al. A prospective randomized trial of ceftazidime versus cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1987;20(1):95-107.
149. Zhanel GG, Nicolle LE, Harding GK. Prevalence of asymptomatic bacteriuria and associated host factors in women with diabetes mellitus. The Manitoba Diabetic Urinary Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;21(2):316-22.
150. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17(2):411-32.
151. Protocolos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Procedimientos en Microbiología: " Recogida, transporte y conservación de muestras". Accesible en:<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap1.pdf>.
152. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15 Suppl 1:S216-27.
153. Lipsky BA. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1989;110(2):138-50.
154. Gleckman R, Esposito A, Crowley M, Natsios GA. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis of asymptomatic bacteriuria in adult males. *J Clin Microbiol* 1979;9(5):596-7.
155. Kunin CM. Asymptomatic bacteriuria. *Annu Rev Med* 1966;17:383-406.

156. Lipsky BA, Ireton RC, Fihn SD, Hackett R, Berger RE. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. *J Infect Dis* 1987;155(5):847-54.
157. Stark RP, Maki DG. Bacteriuria in the catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? *N Engl J Med* 1984;311(9):560-4.
158. Hoy WE, Kissel SM, Freeman RB, Sterling WA, Jr. Altered patterns of posttransplant urinary tract infections associated with perioperative antibiotics and curtailed catheterization. *Am J Kidney Dis* 1985;6(4):212-6.
159. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89(3):255-74.
160. Bandler NS, Mason PD. Incidence and outcome of not treating asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients beyond 3 months posttransplant. En Program and abstract of World Transplant Congress EEUU 2006. Abstract 2666 P84-IV, p.937. *Kidney Transplantation: Clinical Complications*.
161. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11 Suppl 15:S1-86.
162. Geerlings SE, Brouwer EC, Gaastra W, Hoepelman AI. Is a second urine specimen necessary for the diagnosis of asymptomatic bacteriuria? *Clin Infect Dis* 2000;31(3):E3-4.
163. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347(20):1576-83.
164. Andriole VT. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes--enemy or innocent visitor? *N Engl J Med* 2002;347(20):1617-8.
165. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Collet JT, Schneeberger PM, et al. Consequences of asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161(11):1421-7.
166. Nota de Prensa del Hospital 12 de Octubre de Madrid. Accesible en:[http://h12o.es/publica\\_docu/notas\\_prensa/20030305\\_trasplantes.pdf](http://h12o.es/publica_docu/notas_prensa/20030305_trasplantes.pdf).
167. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for

prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4(4):611-20.

168. Sessler CN, Perry JC, Varney KL. Management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2004;10(5):354-63.
169. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 7:1-85.
170. Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial. Accesible en: [www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf](http://www.wma.net/s/policy/pdf/17c.pdf).
171. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):513-29.
172. Krieger JN, Tapia L, Stubenbord WT, Stenzel KH, Rubin AL. Urinary infection in kidney transplantation. *Urology* 1977;9(2):130-6.
173. Muller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J Urol* 1998;159(6):1826-9.
174. Snyderman DR. Epidemiology of infections after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S5-8.